

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

*На правах рукописи*

**САЗОНОВА ВАЛЕРИЯ ЮРЬЕВНА**

**ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ОСНОВНЫХ  
ПОДТИПОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У  
МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ОТ 45 ДО 74 ЛЕТ**

3.1.24. Неврология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Максимова Марина Юрьевна

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Эпидемиология инсульта .....	13
1.1.1 Общая эпидемиология заболеваемости инсультом.....	13
1.1.2 Заболеваемость повторным инсультом .....	15
1.2 Влияние пола на развитие инсульта.....	16
1.2.1 Биологические основы гендерных различий риска развития инсульта...	17
1.2.1.1 Генетические аспекты, влияющие на развитие инсульта.....	17
1.2.1.2 Морфологические изменения, лежащие в основе развития инсульта	18
1.2.1.3 Исследования in vitro и in vivo .....	19
1.2.1.4 Влияние эстрогенов и других женских гормонов на развитие инсульта .....	20
1.2.1.5 Влияние андрогенов на развитие инсульта.....	22
1.2.2 Гендерные различия факторов риска развития инсульта.....	22
1.2.2.1 Артериальная гипертензия .....	22
1.2.2.2 Сахарный диабет.....	24
1.2.2.3 Атеросклероз и дислипидемия .....	26
1.2.2.4 Фибрилляция предсердий .....	28
1.2.2.5 Метаболический синдром.....	29
1.2.2.6 Ожирение.....	30
1.2.2.7 Курение .....	30
1.2.2.8 Злоупотребление алкоголем .....	31
1.2.3 Социальный аспект гендерных различий риска развития инсульта .....	33
1.3 Влияние возраста на развитие инсульта.....	34
1.3.1 Этнические различия .....	37
1.3.2 Факторы риска инсульта у молодых людей.....	37
1.3.2.1 Гиперкоагуляционные состояния .....	37

1.3.2.2	Нарушения состояния сосудистой стенки .....	38
1.3.2.3	Традиционные факторы риска .....	39
1.3.2.4	Патология сердца .....	39
1.3.2.5	Факторы риска, связанные с образом жизни .....	40
1.3.3	Факторы риска, характерные для женщин .....	40
1.3.3.1	Гормональная терапия.....	41
1.3.3.2	Беременность.....	42
1.3.3.3	Мигрень с аурой.....	43
1.3.4	Факторы риска криптогенного инсульта.....	43
1.4	Резюме .....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....		45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....		57
3.1	Общая характеристика пациентов с учетом возрастных и гендерных различий .....	57
3.2	Распространённость факторов риска развития ИИ у мужчин и женщин .....	58
3.3	Анализ факторов риска развития ИИ у мужчин .....	60
3.4	Анализ факторов риска развития ИИ у женщин .....	73
3.5	Многофакторные модели развития ИИ у мужчин .....	87
3.6	Многофакторные модели развития ИИ у женщин .....	95
3.7	Сравнительная характеристика результатов анализа в различных гендерных и возрастных группах .....	105
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....		113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....		125
ВЫВОДЫ .....		127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		133
СПИСОК ТАБЛИЦ .....		162
СПИСОК РИСУНКОВ.....		164

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность и степень разработанности исследования**

Ишемический инсульт (ИИ) – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения большинства стран мира.

Частота случаев ИИ увеличивается в каждой следующей возрастной группе населения, отличающейся на 10 лет. В среднем распространенность ИИ у мужчин на 33% выше, чем у женщин. Следует отметить, что мужчины менее защищены по сравнению с женщинами на всех этапах цереброваскулярного континуума.

Факторы риска развития ИИ, на основании которых делается прогноз, следующие: пол, возраст, уровень систолического АД, сахарный диабет (СД), патология сердца (ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность), инсульт и транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе, курение, чрезмерное потребление алкоголя, ожирение. Однако многие пациенты имеют одновременно несколько факторов риска развития ИИ, каждый из которых может быть выражен умеренно. Между многими из них существует взаимное влияние, приводящее при их сочетании к значительному увеличению вероятности ИИ. Кроме того, соотносительный вклад этих факторов в развитие различных подтипов ИИ различен.

Сложный характер взаимосвязей множества факторов риска развития ИИ ставит задачу отбора совокупности наиболее существенных факторов, оказывающих влияние на развитие основных подтипов ИИ в различных гендерных и возрастных группах с последующим анализом влияния (вклада) каждого отдельного фактора.

### **Цель**

Идентифицировать факторы, связанные с развитием основных подтипов ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте от 45 до 74 лет.

## **Задачи**

1. Сопоставить распространенность факторов, связанных с развитием ИИ у мужчин и женщин в возрасте от 45 до 74 лет.
2. Изучить распространенность отдельных факторов и их сочетаний, с высокой долей вероятности приводящих к развитию различных подтипов ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет.
3. Изучить распространенность отдельных факторов и их сочетаний, с высокой долей вероятности приводящих к развитию различных подтипов ИИ у женщин в возрасте от 45 до 74 лет.
4. Провести многофакторный анализ совокупности факторов риска связанных с развитием основных подтипов ИИ у мужчин и женщин в возрасте от 45 до 74 лет с использованием метода логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда.

## **Научная новизна**

1. Уточнены совокупность и соотносительный вклад отдельных факторов риска в развитие основных подтипов ИИ у мужчин и женщин в возрасте 45-74 лет.
2. Выявлены различия значимости сочетаний факторов риска между мужчинами и женщинами с основными подтипами ИИ.
3. Определена прогностическая значимость совокупности сосудистых факторов риска в развитии различных подтипов ИИ в разных гендерных группах.
4. Разработаны алгоритмы оценки риска развития основных подтипов ИИ у мужчин и женщин в возрасте 45-74 лет.
5. Предложенные многофакторные алгоритмы являются неинвазивными и доступными в выполнении технологиями, позволяющими

стратифицировать пациентов различного пола в возрасте 45-74 лет с высоким риском развития основных подтипов ИИ.

### **Практическая и теоретическая значимость**

Проведенное исследование позволяет понять, на какие модифицируемые факторы риска в группах мужчин и женщин с основными подтипами ИИ необходимо обращать пристальное внимание при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Определение гендерных особенностей влияния сочетания сосудистых факторов риска на развитие ИИ среди лиц трудоспособного возраста позволяет персонифицировать подход к первичной и вторичной профилактике инфарктов головного мозга.

Полученные данные являются основой для оценки состояния здоровья мужчин и женщин в возрасте 45-74 лет и подготовки рекомендаций, касающихся объема мероприятий, направленных на профилактику острых НМК.

### **Методология и методы исследования**

Исследование проведено на основании ретроспективных данных историй болезни и амбулаторных карт пациентов, проходивших обследование и лечение во 2 неврологическом отделении и в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ НЦН в период с 2008 по 2015 год. В исследование включено 728 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет: 380 мужчин, среди которых 247 пациентов проходили стационарное лечение с диагнозом ИИ в бассейне артерий каротидной системы (основная группа) и 133 пациента наблюдались с диагнозом хроническая ишемия мозга (ХИМ), проявляющаяся умеренными когнитивными нарушениями (группа сравнения), и 348 женщин, среди которых 145 проходили стационарное лечение с диагнозом ИИ (основная группа) и 203 наблюдались с диагнозом

хроническая ишемия мозга, проявляющаяся умеренными когнитивными нарушениями (группа сравнения).

*Критерии включения:*

- мужчины и женщины в возрасте от 45 до 74 лет;
- острый период ИИ – для основной группы;
- инфаркт в бассейне артерий каротидной системы – для основной группы;
- ХИМ, проявляющаяся когнитивными нарушениями умеренной степени (оценка по шкале MoCA 25-18 баллов, 1 стадия поражения перивентрикулярного белого вещества головного мозга по шкале Fazekas по данным МРТ) – для группы сравнения;
- подписанное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

*Критерии невключения:* транзиторная ишемическая атака или изолированный инфаркт в бассейне артерий вертебробазилярной системы, геморрагический инсульт, декомпенсированная соматическая патология.

Магнитно-резонансную томографию головного мозга и магнитно-резонансную ангиографию артерий головного мозга в режиме 3D-TOF проводили на аппаратах «Magnetom Symphony 1,5 T» («Siemens»), «Magnetom Avanto 1,5 T» («Siemens»). Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполняли на аппарате «Philips iU22» (Нидерланды), трансторакальную эхокардиографию – на приборе «Philips iE 33» (Нидерланды). Для регистрации электрокардиограммы использовали аппарат «Cardiovit AT-2 plus» («Schiller AG»), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) проводили с использованием кардиорегистраторов «Кардиотехника 4000» и «Кардиотехника-04», суточное мониторирование АД (СМАД) - с использованием монитора МДП-НС-02с «ВОСХОД».

Стандартные лабораторные исследования включали исследование общего анализа крови на гематологическом анализаторе «Nihon MEK 7222K» («Nihon Kohdem Corporation»), биохимических показателей на анализаторе «Konelab

PRIME 30i» (Thermo Fischer Scientific»), показателей системы гемостаза на коагулометре «ASL 9000» («Instrumentation Laboratory»).

Пациенты с ИИ были разделены в подгруппы по основным патогенетическим подтипам согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment).

Пациентам с хронической ишемией мозга проводилась оценка когнитивных функций по Монреальской шкале (MoCA) и стадии поражения перивентрикулярного белого вещества головного мозга с помощью шкалы Fazekas по данным МРТ.

Из факторов риска развития ИИ рассматривались артериальная гипертония (АГ) и её степень, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, предшествующие ОНМК в анамнезе, стеноз внутренних сонных артерий, курение, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 22. Сравнение частот встречаемости факторов риска в группах исследования проведено с помощью критерия Хи-квадрат, а при наличии ограничений для его использования – точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей физикального осмотра, лабораторных данных проведено с использованием Т-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни в зависимости от вида распределения данных. Для построения многофакторных регрессионных моделей для оценки влияния совокупности факторов риска на развитие основных подтипов ИИ использован метод логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда. Для оценки качества модели и нахождения оптимального порога классификации с учётом её чувствительности и специфичности построена ROC-кривая, где в качестве проверяемой переменной использована вероятность события, в качестве переменной состояния – группы исследования. Статистический анализ данных проведён с учетом гендерной и возрастной принадлежности пациентов, а также для каждой из подгрупп с основными

патогенетическими подтипами ишемического инсульта, согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment).

### **Степень достоверности**

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

### **Апробация работы**

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации, группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии, отдела лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, клинической нейрофизиологии, консультативно-диагностического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол № 1 от 21 февраля 2024 года).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. «Неврология» по направлению Сосудистые заболевания нервной системы. Эпидемиология (распространенность и заболеваемость). Этиология, патофизиология, патогенез, клиническая картина, феноменология острой и хронической цереброваскулярной патологии. Клинические, лабораторные, инструментальные, нейровизуализационные, нейрофизиологические, ультразвуковые методы диагностики. Медикаментозные и немедикаментозные,

физические, психотерапевтические, психологические методы лечения, реабилитация пациентов с различной сосудистой патологией нервной системы.

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

1. Для пациентов в возрасте от 45 до 74 лет характерны гендерные особенности сочетаний и взаимного влияния основных факторов риска на риск развития ИИ.
2. Значимыми факторами риска ИИ у мужчин и женщин являются фибрилляция предсердий, транзиторные ишемические атаки в анамнезе и высокая степень АГ.
3. Фибрилляция предсердий, СД и нарушение толерантности к глюкозе, ТИА и инфаркты мозга в анамнезе в большей степени влияют на риск развития ИИ у женщин, чем у мужчин. Высокая степень АГ и атеросклероз БЦА повышают риск развития ИИ у мужчин.
4. Риск развития атеротромботического инсульта у мужчин определяет сочетанное воздействие атеросклероза внутренних сонных артерий, ТИА в анамнезе и высокой степени АГ; у женщин – сочетанное воздействие сахарного диабета, атеросклероза внутренних сонных артерий, злоупотребления алкоголем и высокой степени АГ.
5. Наиболее значимой совокупностью факторов риска развития кардиоэмболического инсульта у мужчин является сочетание фибрилляции предсердий, ИБС, ТИА в анамнезе, высокой степени артериальной гипертензии; у женщин - сочетание перенесенного инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, ТИА в анамнезе, высокой степени артериальной гипертензии.
6. Кумулятивное влияние на риск развития лакунарного инсульта у мужчин оказывают высокая степень артериальной гипертензии и ИИ в анамнезе; у женщин - СД, ишемический инсульт в анамнезе и высокая степень артериальной гипертензии.

## **Публикации**

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

## **Структура и объём работы**

Текст диссертации изложен на 164 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц и 12 рисунков. Диссертация включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список таблиц, список рисунков. Библиографический указатель содержит 26 отечественных и 223 зарубежных литературных источников, а также 5 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

## **Личный вклад**

Автор участвовал в анализе состояния проблемы на момент начала исследования, разработке протокола, целей и задач исследования. Автором самостоятельно проведены обзор литературы, отбор пациентов и сбор ретроспективных данных на основании историй болезни и амбулаторных карт пациентов, разработка электронной базы данных, статистическая обработка и анализ полученных данных. На основании полученных результатов анализа сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены статьи, опубликованные в научных журналах.

## **Внедрение полученных результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую работу 1-го, 2-го, 3-го неврологических отделений, консультативно-диагностического отделения, многопрофильного клинико-диагностического центра ФГБНУ НЦН, а также в учебный процесс подготовки ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология инсульта

#### 1.1.1 Общая эпидемиология заболеваемости инсультом

Ишемический инсульт — это острое нарушение кровоснабжения головного мозга вследствие затруднения или прекращения поступления крови к тому или иному отделу мозга, которое характеризуется внезапным появлением очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики.

Инсульт является второй ведущей причиной, как инвалидности, так и смертности во всем мире, при этом наибольшее бремя болезни приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [72, 199, 192]. Ежегодно около 6 миллионов людей по всему миру умирают от инсульта и примерно 5 миллионов остаются инвалидами на всю жизнь [194, 240].

В структуре смертей от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) превалирует ишемический инсульт (70%), геморрагический инсульт составляет около 30%. Оклюзия внутренней сонной артерии и средней мозговой артерий являются наиболее распространенными причинами инфаркта мозга [8, 18].

В России по данным на 2016<sup>1</sup> год регистрируется более 450 тысяч случаев инсульта в год [21]. Заболеваемость ОНМК в России составляет 2,5-3,5 случая на 1000 населения в год, а смертность достигает 31-35%. Среди лиц трудоспособного возраста смертность от цереброваскулярных заболеваний составила 29,2 на 100000 населения. При этом наибольшая смертность регистрируется при обширных инфарктах в каротидном бассейне (более 60% в течение первого года). Постинсультная инвалидизация занимает 1-е место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10000 населения. В России среди пациентов,

---

<sup>1</sup> На настоящий момент (2023 год) эпидемиологические данные по России собраны и обработаны только за период до 2016 год включительно.

перенесших инсульт, к трудовой деятельности возвращаются лишь 10% пациентов, 85% требуют постоянной медико-социальной поддержки, а 25% больных остаются до конца жизни тяжелыми инвалидами [6, 26, 117].

Согласно российским статистическим данным, среди лиц трудоспособного возраста распространенность инсульта составляет более 300 тыс. человек [15].

В последние годы в связи с появлением новых методов цифровой диагностики и более высоким уровнем информирования населения в целом по миру наблюдается снижение количества случаев инсульта [7]. Так по данным исследования Глобального бремени болезней (ГББ) за период с 1990 по 2019 годы стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости инсультом снизились на 17,0%. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости ишемическим инсультом (ИИ) снизился на 10%, а геморрагическим инсультом – на 29% за тот же период [225]. Однако среди лиц моложе 70 лет показатели распространённости увеличились на 22,0%, а показатели заболеваемости увеличились на 15,0% [72].

В России была разработана Федеральная программа реорганизации помощи пациентам с инсультом. В результате данной программы были проанализированы показатели заболеваемости и смертности в семи регионах России (Республика Башкортостан, Свердловская область, Республика Татарстан, Сахалинская область, Ставропольский край, Ивановская область и Иркутская область). Была выявлена положительная динамика показателя заболеваемости (снижение в 1,4 раза) и смертности от инсульта (снижение в 2,3 раза) [7]. В целом по стране отмечено снижение смертности от цереброваскулярных заболеваний (отдельно не выделен инсульт<sup>2</sup>) в период с 2000 по 2016 год: с 318,6 до 190,8 случаев на 100 тыс. населения. С 2008 по 2016 г. Смертность от инсульта снизилась на 45% и составила 123 случая на 100 тыс. населения [15]. Тем не менее, заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями в 2016 г. Оставалась высокой (950,9

---

<sup>2</sup> Необходимо учитывать тот факт, что в структуру нарушений мозгового кровообращения входят как острые ОНМК, так и хронические формы. Достоверных эпидемиологических данных по распространённости инсульта в Российской Федерации на настоящий момент отсутствуют.

случаев на 100 тыс. взрослого населения), при этом  $\frac{1}{4}$  нарушений мозгового кровообращения приходилась на долю ишемического инсульта [19].

### **1.1.2 Заболеваемость повторным инсультом**

Развитие повторного инсульта остаётся достаточно острой проблемой, несмотря на появление высокоинформативных методов нейровизуализации, лечения острого инсульта и распространённость вторичной профилактики. Частота рецидивов инсульта по данным разных исследований колебалась от 5,7% до 51,3% и она практически не изменяется со временем [14, 128]. Нередко последствиями повторного инсульта являются большие инфаркты мозга, приводящие к дополнительным физическим и умственным нарушениям и ухудшению социальной адаптации [128].

Некоторые повторные случаи повторного инсульта сложно отследить. Так, например, при окклюзии мелких сосудов часто возникают клинически «немые» инфаркты («тихие инсульты») [99]. Также повторный инсульт часто обусловлен факторами риска, которые не были ранее обнаружены [128].

Получены данные, что заболеваемость повторным инсультом выше у мужчин во всех возрастных группах [20].

Пол имеет незначительную связь с рецидивом инсульта через 3 месяца, который может быть связан с возрастом, социально-экономическими факторами, привычками, образом жизни, анамнезом в сочетании с гендерными различиями [11, 46].

При наблюдении за пациентами после ОНМК средний балл по модифицированной шкале Рэнкина через 3 месяца был статистически значимо выше у женщин, чем у мужчин, при этом при многомерном анализе женский пол не был показателем отрицательного исхода, что свидетельствует о том, что женский пол не является независимым фактором неблагоприятного исхода [48].

Международные исследования показывают, что повторный инсульт чаще, чем первичный, развивается у пациентов с артериальной гипертензией и

наличием гипертонических церебральных кризов и транзиторных ишемических атак. Возраст и количество факторов риска также коррелируют с повторным ИИ [11, 118]. Риск развития повторного инсульта в первые 2 года после перенесённого ИИ составляет от 4 до 14% и особенно высок в течение первых нескольких недель и месяцев после первого инсульта. По данным Регистра инсульта Научного центра неврологии повторный инсульт в течение 7 лет возникает у 32,1% пациентов, причём почти у половины из них в течение первого года [16].

Наиболее частыми причинами повторного инсульта являются атеросклероз крупных артерий и эмболия (в основном, кардиальная) сосудов головного мозга согласно классификации TOAST. Наиболее низкая частота рецидивов инсульта была связана с окклюзией мелких сосудов. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, предшествующая ТИА и высокая тяжесть инсульта были независимыми факторами риска рецидива [14].

Понимание патофизиологии риска развития ИИ, смертности и инвалидизации имеет решающее значение для разработки новых методов лечения. Пол и возраст оказывают комплексное влияние на риск инсульта и механизмы, влияющие на его развитие.

## **1.2 Влияние пола на развитие инсульта**

В последние годы в литературе активно обсуждаются гендерные различия в заболеваемости, патогенезе, течении и прогнозе ИИ. По некоторым данным инсульт встречается в 1,25 раза чаще у мужчин, чем у женщин [9]. Однако смертность от инсульта у женщин выше. Возможно, это связано с бóльшей продолжительностью жизни женщин по сравнению с мужчинами [81, 191, 206, 226].

Большинство случаев инсультов происходит по типу церебральной ишемии (87%). У мужчин она чаще обусловлена поражением крупных и мелких сосудов,

тогда как у женщин основной причиной является кардиоэмболия вследствие фибрилляции предсердий [34, 71].

В Соединенных Штатах Америки в 2019 г. инсульт был третьей причиной смерти у женщин; у мужчин он занимал пятое место [100].

В 2019 г. на долю женщин приходилось 57,1% смертей от инсульта; при этом на инсульт у женщин приходилось 6,2% всех случаев смерти, у мужчин - 4,4% [100].

По данным эпидемиологического исследования в 2015 г., смертность от инсульта у женщин впервые превысила смертность от инсульта у мужчин, в том числе с учетом поправки на возраст [192].

### **1.2.1 Биологические основы гендерных различий риска развития инсульта**

Пол относится к биологическим характеристикам, включающим генетические и физиологические свойства. Уже достаточно давно обнаружено, что частота и тяжесть инсульта выше у мужчин до начала полового созревания, что указывает на то, что биологический (хромосомный) пол является важной детерминантой риска ИИ [77, 90].

#### ***1.2.1.1 Генетические аспекты, влияющие на развитие инсульта***

Изучалась взаимосвязь XX и XY хромосом на развитие инсульта, связанного с атеросклеротическими изменениями сосудов мозга. Некоторые исследования показали, что наличие XX хромосомы увеличивает концентрацию ЛПВП, тогда как другие обнаружили, что повышается уровень ЛПНП [29, 136]. В ещё одном исследовании выявлена связь XX хромосомы с большей чувствительностью к развитию ишемического инсульта: у животных старших возрастных групп с XX хромосомой выявлена бóльшая площадь инфаркта, более выраженные неврологические симптомы, более значительная воспалительная инфильтрация и активность клеток воспаления в атеросклеротических бляшках по

сравнению с животными, носителями XY хромосомы [157]. В генетическом исследовании, проводимом биобанком Великобритании, у носителей гаплогруппы I1 хромосомы Y выявлены изменения в патогенетических путях развития атеросклероза. Наблюдались сдвиги в иммунологическом ответе, липидном обмене и коагуляции, что приводило к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе и инсульта) [64]. Необходимо отметить, что в регионах России до 18 % носителей гаплогруппы I1 [193].

Гистологические исследования, перечисленные выше, подтверждаются генетическими исследованиями. В последних показано, что в клетках атеросклеротических бляшек у мужчин в основном повышена экспрессия генов, связанных с миелоидной, иммунной и кроветворной системами. В свою очередь у женщин в атеросклеротических бляшках наблюдается повышение экспрессии генов, ассоциированных с эндотелиальными и мезенхимальными клетками [97, 98].

Также было обнаружено, что ДНК в атеросклеротических бляшках у женщин больше подвергается метилированию, чем у мужчин. Это предполагает, что клетки атеросклеротических бляшек у женщин могут быть менее склонны к геномной нестабильности по сравнению с мужчинами [97].

### ***1.2.1.2 Морфологические изменения, лежащие в основе развития инсульта***

Выявлены различия в морфологии строения атеросклеротической бляшки у мужчин и женщин. У мужчин обнаружен наибольший процент нестабильных бляшек с признаками высокого риска осложнений (тонкая фиброзная оболочка, большое липидное ядро, значительное количество воспалительных клеток), по сравнению с женщинами. При гистологическом исследовании показано, что атеромы у мужчин чаще ассоциируются с бóльшим накоплением клеток внутри них (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,17-2,10), значительным воспалением (ОШ 1,75; 95% ДИ, 1,31–2,34), более высокой степенью неоваскуляризации (ОШ 1,47; 95% ДИ, 1,10–1,97) независимо от статуса курения, уровня медицинской помощи и анамнеза

[235]. Скорее всего гендерная дифференциация в морфологической структуре атером связана с различиями в профиле системного воспаления [150]. Сообщалось, что у мужчин, больше циркулирующих CD14 и CD16 моноцитов по сравнению с женщинами. Так, CD16 моноциты связаны с дисфункцией эндотелия, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и развитием атеросклероза. Также у мужчин, как правило, наблюдается повышенная экспрессия рецептор С-С-хемокинов 2 типа (CC2, C-C chemokine receptor type 2) на моноцитах, толл-подобных-рецепторов (TLR, Toll-like receptor) на макрофагах и нейтрофилах, а также повышенная продукция воспалительных цитокинов и хемокинов (например, интерлейкина-6, интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли-альфа) по сравнению с женщинами [69, 127, 230].

### ***1.2.1.3 Исследования in vitro и in vivo***

Моделирование инсульта *in vitro* выполняется с использованием кислородно-глюкозной депривации (КГД). Нейроны, глиоциты и смешанные клетки культивируются в отсутствии глюкозы в деоксигенированных условиях.

КГД вызывает повреждение нейронов, эндотелиоцитов и астроцитов у особей мужского пола [68, 94]. Уточнена роль некоторых белков (представлены ниже в тексте) в качестве маркёров ранней диагностики ИИ [24, 25]. Так, особи мужского пола имеют высокий уровень растворимой эпоксидгидролазы (sEH, Soluble epoxide hydrolase) – супрессора вазодилатации, по сравнению с особями женского пола. При лекарственном ингибировании sEH снижается чувствительность к ишемии в «мужских» эндотелиальных клетках. Целенаправленная делеция sEH *in vivo* улучшает церебральный кровоток, уменьшает область инфаркта только у самцов мышей [246]. Делеция другого вазодилатационного медиатора рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2, angiotensin II type 2 receptor) увеличивает зону инфаркта, ухудшает церебральный кровоток также только у особей мужского пола [200].

Отмечены гендерные различия в уровне глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ). У самок мышей уровень данного белка значительно выше по сравнению с самцами [56]. Известно его негативное влияние на развитие инсульта [25]. При этом другой астроцитарный белок Rannexin 1 (ингибитор воспаления в астроцитах), напротив, оказывает защитное действие после ИИ у самок среднего возраста, но не оказывает значимого эффекта на самцов [76].

Также необходимо отметить, что в развитии ишемии у мужчин и женщин задействованы разные сигнальные пути. У мужчин в основном доминирует образование оксида азота (NO) и активация поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1, Poly ADP Ribose Polymerase), которые приводят к митохондриальной деполяризации и клеточной гибели. Тогда как у женщин превалирует активация каспазного сигнального пути [139, 140].

Роль гормонального влияния на гендерные различия также очень важна. В исследованиях *in vitro* показано, что эстрогены и прогестины могут подавлять высвобождение медиаторов воспаления в микроглии и уменьшать гибель нейронов [39, 62].

#### ***1.2.1.4 Влияние эстрогенов и других женских гормонов на развитие инсульта***

Более низкий риск развития инсульта у женщин до 50 лет по сравнению с мужчинами может быть обусловлен влиянием эстрадиола. Эстрадиол оказывает атеропротективное действие на эндотелий сосудов, предотвращая прилипание циркулирующих моноцитов к сосудистой стенке. А также снижает хемотаксис воспалительных клеток к месту поражения. Эстрадиол ингибирует захват ЛПНП макрофагами и их метаболизм [44], тем самым снижая уровень пенистых клеток макрофагального происхождения внутри атеросклеротической бляшки. Кроме того, эстрадиол способствует оттоку холестерина из гладкомышечных клеток сосудов и уменьшает образование пенистых клеток в них. При этом эстрадиол обладает протромботической активностью, воздействуя на множество

гемостатических путей, запуская агрегацию тромбоцитов [27, 85], что способствует повышению риска развития инсульта.

Доказано, что эстрадиол защищает от инсульта женщин до наступления менопаузы. Но в период постменопаузы его защита ослабевает в связи с его физиологическим снижением. Исследования влияния гормонзаместительной терапии (ГЗТ) на развитие инсульта противоречивы. Так, в исследованиях эстроген заместительной терапии и атеросклероза, HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement therapy study), HERS-II, WEST (Women's Oestrogen for Stroke Trial) влияние ГЗТ на снижение риска развития инсульта, повторного инсульта, снижение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий не доказали свою эффективность. Только несколько исследований выявили положительный эффект (например, EPAT) [91, 101, 104, 107, 212, 231]. В некоторых исследованиях (WTI, Women's Health Initiative trial), наоборот, существуют данные, что ГЗТ повышает риск развития инсульта [33, 195, 210]. В ходе дальнейшего изучения выявлено, что если применение ГЗТ началось непосредственно после начала менопаузы, то она благотворно влияет на сосудистую стенку и снижает темп развития атеросклероза, и как следствие уменьшает риск развития инсульта [103]. Хотя в недавнем исследовании данный факт был опровергнут. Было показано, что приём менопаузальной ГЗТ увеличивает риск развития инсульта, преимущественно в первый год применения ГЗТ, и сохраняет повышенный риск инсульта в последующие годы приёма и после прекращения терапии [116].

Важно отметить, что применение оральных контрацептивов значительно повышает риск инсульта, особенно в течение первого года использования [116]. Риск инсульта у женщин, принимающих контрацептивы, повышается при наличии мигрени в анамнезе, особенно у пациенток с мигренозными аурами (см. Раздел «1.3.3.3 Мигрень с аурой») [208].

### ***1.2.1.5 Влияние андрогенов на развитие инсульта***

В исследованиях показано, что тестостерон также может предотвращать эндотелиальную дисфункцию путём увеличения продукции NO, повышения моторики и пролиферации эндотелиальных клеток, а также вызывая вазодилатацию. Тестостерон снижает активацию клеток воспаления в результате воздействия на макрофаги и пенистые клетки [54, 186]. Однако в других исследованиях выявлены противоположные эффекты [30, 125]. В связи с тем, что тестостерон может ароматизироваться в эстрадиол или превращаться в дигидротестостерон, представляется затруднительным оценить влияние именно тестостерона на развитие атеросклероза и как следствие повышение риска инсульта.

## **1.2.2 Гендерные различия факторов риска развития инсульта**

Традиционно факторами риска развития ишемического инсульта являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, атеросклероз и дислипидемия, курение, злоупотребление алкоголем, а также семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний [209]. Наиболее распространенным фактором риска инсульта является артериальная гипертензия (44,7%), а для лиц моложе 65 лет – ожирение (46,6%) [95].

### ***1.2.2.1 Артериальная гипертензия***

Артериальная гипертензия широко распространена среди пациентов, перенесших инсульт, и является наиболее значимым модифицируемым фактором риска инсульта. По проведенным оценкам, в Канаде на систолическую артериальную гипертензию приходится около 45% общего бремени инсульта. Артериальная гипертензия способствуют развитию инсульта из-за повышенного

напряжения сдвига, эндотелиальной дисфункции и жёсткости крупных артерий, передающих пульсирующий кровоток в церебральную микроциркуляцию. Артериальная гипертензия также способствует заболеванию мелких сосудов головного мозга посредством нескольких механизмов, включая гипоперфузию, снижение ауторегуляторной способности и локальное увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера [55].

Установлена достоверная связь между повышенным артериальным давлением (АД) и развитием инсульта. Повышение АД более 160/95 мм рт. ст. увеличивает риск инсульта в 4 раза, а более 200/115 мм рт.ст. – в 10 раз [233]. Необходимо отметить, что уровень АД у здоровых женщин обычно ниже по сравнению с мужчинами. Это приводит к повышению риска развития инсульта у женщин с показателями АД, незначительно превышающих нормальные значения. Так, недавние исследования показали, что женщины с систолическим артериальным давлением (САД) 120-129 мм рт. ст. имели повышенный риск инсульта (ОР 1,53; 95% ДИ 1,07-2,21). Это было сопоставимо с риском инсульта у мужчин с САД 140-149 мм рт. ст. [111].

Частота инсульта увеличивается пропорционально как систолическому, так и диастолическому давлению, увеличивая относительный риск в 3,1 раза для мужчин и в 2,9 раза для женщин. Исследование Systolic Blood Pressure Improvement Trail (SPRINT) показало, что интенсивный контроль артериального давления снижает комбинированный сердечно-сосудистый риск, включая риск инсульта. К сожалению, только 36% пациентов, включенных в SPRINT, были женщинами, и исследование было прекращено из-за улучшения исходов у мужчин [ОР 0,72; 95% ДИ от 0,59 до 0,88] до достижения статистической значимости у женщин (ОР 0,84; 95% ДИ от 0,62 до 1,14) [236, 241]. По этой причине остаётся неясным, можно ли обобщить результаты исследования SPRINT на женщин без дальнейшего изучения [87]. Хотя оптимальное целевое АД для предотвращения первого или повторного инсульта официально не установлено, текущие рекомендации по достижению АД ниже 140/90 мм рт. могут уменьшить частоту повторного инсульта и транзиторных ишемических атак [89]. Результаты

подгруппы из 13 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых участвовали люди с инсультом в анамнезе, показывают, что снижение САД на 10 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) на 5 мм рт. ст. ассоциируются с уменьшением риска повторного инсульта на 34%. В исследовании RESPECT пациенты, у которых инсульт произошел в течение от 30 дней до трех лет назад, были рандомизированы в группу стандартного лечения с целевыми значениями АД <140/90 мм рт. ст. или группу интенсивного лечения с целевыми показателями АД <120/80 мм рт. ст. Интенсивное лечение не привело к значительному снижению риска повторного инсульта (ОР = 0,73, 95% ДИ 0,49–1,11,  $p = 0,15$ ). Однако когда эти результаты были включены в обновленный метаанализ, было показано, что риск значительно снизился при интенсивной терапии [89].

#### ***1.2.2.2 Сахарный диабет***

Сахарный диабет является общепризнанным фактором риска инсульта. СД может вызывать патологические изменения в кровеносных сосудах в различных участках и может привести к инсульту при непосредственном поражении сосудов головного мозга [1, 51]. Согласно данным метаанализа 102 исследований с оценкой на 8,5 миллионах человека-лет было показано, что СД увеличивает риск развития ИИ в 2,27 раза [202].

Среди пациентов с СД наиболее часто встречается лакунарный тип инсульта [227].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из факторов риска, который вносит наибольший вклад в развитие инсульта (2-х кратное увеличение риска) у обоих полов [41, 202]. При этом наибольшее значение он имеет у женщин, чем у мужчин [120, 123].

В настоящее время известны несколько возможных механизмов, которые способствуют развитию инсульта у пациентов с СД. К ним относятся эндотелиальная дисфункция, повышенная жёсткость артерий в более раннем

возрасте, системное воспаление и утолщение базальной мембраны капилляров. Поддержание структурной целостности стенок сосудов осуществляется с помощью оксида азота. У пациентов с СД NO-опосредованная вазодилатация нарушена, возможно, из-за повышенной инактивации NO и снижения чувствительности к нему гладкой мускулатуры. Наличие СД способствует снижению эластичности сосудов. Повышенная воспалительная реакция часто наблюдается у людей с СД, воспаление играет важную роль в развитии атеросклеротических бляшек [51]. Так, при СД увеличивается продукция реактивных форм кислорода, провоцирующих воспаление. Это является доказанным механизмом развития атеросклероза и повышает риск тромбообразования, что является одной из основных причин ИИ.

Метаанализ 64 когортных исследований показал, что риск инсульта у женщин с СД 2 типа на 27% выше, чем у мужчин (ОР 1,27; 95% ДИ, 1,10-1,46) независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска [175]. Распространенность атеросклероза также выше у женщин с недавно установленным диагнозом СД2 по сравнению с женщинами без СД2, в отличие от мужчин с СД2 и без него. Это говорит о том, что СД, даже на ранней стадии может повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта у женщин в большей степени, чем у мужчин [121].

Гендерные различия также отмечены при изучении СД 1 типа. Показано, что у женщин риск инсульта выше, чем у мужчин [146, 175, 177].

Риск ИИ у женщин растет быстрее при наличии низкого уровня глюкозы крови натощак, чем у мужчин, в том числе с учетом поправки на лечение [147].

Необходимо отметить, что СД повышает не только риск развития инсульта, а также связан с ухудшением его прогноза.

Острая гипергликемия увеличивает выработку лактата в головном мозге, уменьшает защиту «ишемической полутени» и способствует увеличению величины инфаркта по сравнению со здоровыми людьми. В модели животных с окклюзией средней мозговой артерии гипергликемия увеличивает объем поражения при диффузионно-взвешенном изображении на 118%, при этом

полушарный объёмный кровоток снижается на 37% у крыс с гипергликемией по сравнению с крысами с нормогликемией. Гипергликемия усиливает последствия инсульта за счёт повышения реперфузионного повреждения, увеличения окислительного стресса, стимуляции системного воспаления и увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера. У больных с ишемическим инсультом при наличии гипергликемии отмечается повышение агрегации и адгезии тромбоцитов [249]. Исследование, проведённое в Глазго, показало, что более высокий уровень глюкозы в плазме определяет неблагоприятный прогноз (ОР 1,87; 95% ДИ 1,43–2,45), в том числе с учетом поправки на возраст, тяжесть инсульта и подтип инсульта [234]. Кроме того, СД связан с повышением риска развития когнитивных нарушений и деменции после инсульта в 2,56 раза [207].

Необходимо отметить, что на фоне СД происходит более быстрое проатерогенное изменение липидного состава крови, что увеличивает риск развития инсульта [2].

### *1.2.2.3 Атеросклероз и дислипидемия*

Атеросклероз брахиоцефальных артерий является независимым фактором риска развития ишемического инсульта. В старших возрастных группах наиболее часто поражаются артерии крупного и среднего калибра. Примерно 43% случаев церебральной эмболии связано с эмболией из атеросклеротических бляшек в сонных артериях [92]. Гиперлипидемия, согласно отечественным данным, встречается почти у 70% пациентов, перенесших инсульт любого генеза [10]. По данным метаанализа 26 исследований с участием более 170 тыс. человек, снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на каждый 1 ммоль/л снижает риск повторного инсульта на 12% [23, 38].

Необходимо отметить, что помимо известных маркеров, участвующих в атеросклеротическом поражении, выявлена малая плотная частица липопротеинов низкой плотности (млЛПНП). Она является наиболее атерогенной вследствие высокой степени пенетрации в сосудистую стенку. млЛПНП обладает более

низкой связывающей способностью по отношению к рецептору ЛПНП, большей продолжительностью жизни в плазме крови и меньшей резистентностью к окислительному стрессу [115].

При этом отмечено, что у женщин данный фактор более связан с риском развития инсульта, чем у мужчин [176].

В последние годы большой интерес вызывает наличие дислипидемии у пациентов с клинически выявленным атеросклерозом и без него. Средний уровень холестерина ЛПНП  $<1,80$  ммоль/л ассоциировался с более низким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у европейских и китайских пациентов с ИИ, как с наличием атеросклероза крупных артерий, так и без него [132]. Рекомендуемый целевой уровень ЛПНП был снижен до  $<1,8$  ммоль/л по сравнению с ранее рекомендуемыми целевыми показателями ЛПНП  $<2,0$  ммоль/л или снижением ЛПНП на 50% [89]. По данным последнего метаанализа при увеличении на 0,1 ммоль/л (9 мг/дл) уровня ЛПНП в крови, ОР составили 1,26 (95% ДИ: 1,17-1,35) для развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, 1,27 (95% ДИ: 1,16-1,39) для ишемической болезни сердца, 1,28 (95% ДИ: 1,11-1,48) для инфаркта миокарда, 1,22 (95% ДИ: 1,08-1,38) для ИИ и 1,38 (95% ДИ: 1,21-1,58) для заболевания периферических артерий, согласно чему можно сделать вывод о том, что повышенный уровень ЛПНП достоверно связан с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в целом и каждого их компонента в отдельности [40]. Когда начали публиковаться результаты многочисленных проспективных рандомизированных исследований статинов, стало ясно, что снижение нагрузки атерогенными липопротеинами с помощью этих препаратов было высокоэффективным, безопасным и в целом хорошо переносимым. Было показано, что статины снижают риск инфаркта миокарда, ИИ, потребности в реваскуляризации, сердечно-сосудистой и общей смертности. Также было показано, что они стабилизируют и уменьшают объем атеросклеротических бляшек [222].

Лечение инсульта при атеросклерозе крупных артерий также обосновано для пациентов с церебральной болезнью мелких сосудов [209]. По данным

проведённых исследований поражение мелких сосудов связано с большим количеством случаев инвалидности и кровотечений, а стеноз интракраниальных сосудов связан с повышенным риском инсульта и инвалидности у пациентов с лёгким инсультом и ТИА в течение 3 месяцев [50]. Цереброваскулярная болезнь мелких сосудов и стеноз интракраниальных сосудов могут представлять собой различные сосудистые патологии и играть различную роль в исходах инсульта. У пациентов с интракраниальным стенозом более одного сегмента установлен наиболее высокий риск повторного инсульта (ОР 2,03, 95% ДИ от 1,15 до 3,56,  $p=0,01$ ). Связи между цереброваскулярным поражением мелких сосудов и возникновением повторного инсульта обнаружено не было. Наличие микроангиопатии с развитием значительно выраженной церебральной патологии (ОШ 2,01, 95% ДИ от 1,40 до 2,89,  $p<0,001$ ) и интракраниального стеноза более одного сегмента (ОШ 2,15, 95% ДИ от 1,57 до 2,93,  $p<0,001$ ) ассоциировалось с более высоким баллом инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина. Наличие микроангиопатии при отсутствии интракраниального стеноза было связано с более высоким риском кровотечений (ОР 10,70, 95% ДИ от 1,16 до 99,04,  $p = 0,04$ ). Согласно последним данным, существуют различия в основных факторах риска и их комбинации, приводящие к развитию ишемического инсульта у пациентов двух вышеописанных подгрупп согласно классификации TOAST [209].

#### ***1.2.2.4 Фибрилляция предсердий***

Фибрилляция предсердий является важным фактором риска ИИ, что приводит к пятикратному увеличению риска инсульта и двукратному увеличению смертности [155, 159]. Случаи инсульта, вызванные ФП, составляют 1/5 всех причин развития ишемического инсульта. Этот подтип инсульта отличается более высокой тяжестью и наиболее тяжелыми последствиями [12, 152]. ИИ при ФП связан с высоким уровнем смертности, увеличением частоты повторного инсульта, более выраженными функциональными нарушениями [216]. Риск

инсульта, связанный с ФП, увеличивается с возрастом. Наличие ФП повышает риск инсульта у женщин в большей степени, чем у мужчин. К тому же у женщин с ФП, как правило, возникает более тяжёлый по течению инсульт, чем у мужчин. Существуют данные, что среди пациентов с ИИ с ФП в анамнезе такие факторы риска, как мигрень, высокий уровень ЛПВП и ЛПНП были ассоциированы с женским полом, в то время как употребление наркотиков и алкоголя, апноэ во сне и уровень креатинина в сыворотке крови были характерны для мужского пола [189]. По данным одного исследования значимыми факторами развития ишемического инсульта у мужчин с ФП были артериальная гипертензия в анамнезе, семейный анамнез и отсутствие физической активности, у женщин с ФП - семейный анамнез ОНМК, наличие дислипидемии и курение [93].

#### ***1.2.2.5 Метаболический синдром***

Исследования последних лет выявили связь между заболеваемостью ИИ и общей совокупностью факторов риска, известной как метаболический синдром [59]. Метаболический синдром клинически определяется как наличие абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, АГ, гипертриглицеридемии и дислипидемии [32, 106]. Наиболее распространёнными компонентами метаболического синдрома у пациентов с ИИ являются абдоминальное ожирение, гипертония и дислипидемия. В одном крупном метаанализе показано, что степень риска инсульта, связанного с метаболическим синдромом, значительно выше у женщин, чем у мужчин [134]. В настоящее время есть данные, что метаболический синдром широко распространён среди пациентов с ИИ, независимо от возраста и пола [32]. Существуют данные исследований, что риск ИИ линейно возрастает с тяжестью метаболического синдрома, и максимально выражен у женщин, также как и взаимосвязь между инсультом и отдельными компонентами метаболического синдрома. Однако, по данным одного из проведённых исследований, риск развития инсульта при наличии АГ является высоким у обоих полов [59].

### ***1.2.2.6 Ожирение***

Ожирение является одним из наиболее распространенных модифицируемых факторов риска ИИ. Однако до сих пор неясно, увеличивает ли риск ИИ само ожирение или метаболические нарушения, связанные с ожирением [106]. Абдоминальное ожирение является комбинированным показателем как увеличения подкожного жира, так и увеличения висцерального (внутрибрюшного) жира. Показатели общего абдоминального ожирения, особенно висцерального ожирения, значительно возрастают во время менопаузы. У женщин преобладает накопление подкожного жира, а у мужчин, как правило, увеличивается степень висцерального жира. Однако в более старшем возрасте у обоих полов оба типа накапливаются в одинаковой степени [197]. Ожирение и избыточный вес в течение длительного периода времени являются относительно доброкачественными факторами риска ИИ, если они не связаны с метаболическими нарушениями [106].

### ***1.2.2.7 Курение***

Курение является общеизвестным фактором риска развития ИИ. В известном исследовании INTERSTROKE было выявлено, что каждый восьмой (12,4%) случай инсульта связан с табакокурением [171]. Один из последних метаанализов (2022 г.) подтверждает данный факт: среди «когда-либо куривших» и «курящих в настоящее время» риск развития инсульта был выше, чем в группе никогда не куривших, в 1,45 и 1,90 раз соответственно [142].

По данным крупного метаанализа генетическая предрасположенность к началу курения (регулярное курение), основанная на 372 однонуклеотидных полиморфизмах, была статистически значимо связана с такими подтипами ИИ, как инсульт крупных артерий и инсульт мелких сосудов, но не связан с кардиоэмболическим инсультом или внутримозговым кровоизлиянием [131].

Патогенез влияния курения на развитие инсульта является достаточно сложным и до конца не изучен. Известно, что сигаретный дым состоит из более 7 тыс. различных соединений, которые могут приводить к эндотелиальной дисфункции, воспалению, дислипидемии, нарушению гемодинамики, а также тромбообразованию. У курильщиков отмечено уменьшение вазодилатационного потенциала и снижение биодоступности NO [188]. В исследовании М.М. Танашян и др. было проанализированы параметры гемореологии и гемостаза у курильщиков. В крови определяли уровень фибриногена, показатель гематокрита, вязкость крови, агрегацию тромбоцитов с индикаторами (адреналином и АДФ), агрегацию эритроцитов. Было показано, что при сравнении здоровых некурящих и «злостных» курильщиков у последних установлено повышение уровня гематокрита, вязкости крови и агрегации тромбоцитов. У пациентов, перенесших ИИ, выявлено значимое ухудшение практически всех исследуемых биомаркёров [22].

По данным другого метаанализа полностью скорректированное ОШ неблагоприятного прогноза у курящих и некурящих пациентов с инсультом составило 0,96 (95% ДИ 0,77–1,21), что свидетельствует о том, что курение или его отсутствие не влияет на прогноз ИИ [133]. У пациентов в возрасте от 18 до 54 лет, перенесших инсульт в молодом возрасте, курение было обычным явлением и встречалось несколько чаще среди женщин, но с меньшей распространённостью как среди мужчин, так и среди женщин в течение периода исследования после возникновения церебрального сосудистого события [170].

#### ***1.2.2.8 Злоупотребление алкоголем***

Общеизвестно, что злоупотребление алкоголем (более 60 г этанола в сутки) повышает риск развития инсульта [60]. Токсическое действие больших доз алкоголя связывают с развитием и тяжёлым течением АГ, развитием кардиомиопатии, нарушением ритма сердца. У женщин риск нарушений

мозгового кровообращения повышается при дозе алкоголя в 2 раза меньшей, чем у мужчин [9].

Необходимо отметить, что в последние десятилетия были выявлены потенциальные преимущества умеренного употребления красного вина [135]. Результаты крупного исследования показывают, что умеренное потребление этанола может предотвратить ИИ и уменьшить повреждение мозга за счёт подавления воспалительного каскада. Потребление алкоголя в больших количествах может способствовать развитию ИИ за счет активации воспаления [243].

В европейских странах, где потребление красного вина широко распространено (например, во Франции), связь между уровнем холестерина и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была менее очевидной, что свидетельствует о действии некоторых защитных молекул в красном вине или других продуктах питания и напитках. По данным ряда крупных проспективных когортных исследований в японской популяции потребление алкоголя было связано с повышенным риском АГ независимо от возраста и пола [108]. Между потреблением алкоголя и риском инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний у японских мужчин наблюдалась J-образная связь, что согласуется с результатами исследований, проведённых западными странами. Было осуществлено несколько исследований по изучению влияния употребления алкоголя на риск инсульта и ишемической болезни сердца у азиатских женщин. Было показано, что чрезмерное потребление алкоголя в количестве  $\geq 300$  г этанола в неделю было связано с повышенным риском геморрагического инсульта, внутримозгового кровоизлияния, субарахноидального кровоизлияния и ИИ у женщин, в то время как лёгкое потребление алкоголя не было связано со снижением риска инсульта. Кроме того, потребление алкоголя в больших количествах ( $\geq 46,0$  г этанола в день) повышало риск смертности от ИБС у женщин, тогда как лёгкое потребление алкоголя (0,1–22,9 г этанола в день) снижало риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Здоровый образ жизни, который включает в себя средиземноморскую диету или диетические подходы к лечению артериальной гипертензии (DASH), физические упражнения, контроль веса, снижение потребления алкоголя и табака и отказ от них, снижает риск как первичного, так и повторного инсульта. Хотя по отдельности эти привычки могут снизить риск инсульта, их влияние сильнее, когда они сочетаются [89].

### **1.2.3 Социальный аспект гендерных различий риска развития инсульта**

Также необходимо отметить социальный аспект развитие инсульта. Осведомленность о признаках данного заболевания является одним из важнейших факторов прогнозирования выживания после инсульта. В большинстве случаев женщины с большей вероятностью могут определить общепринятые признаки развивающегося инсульта по сравнению с мужчинами. Это обусловлено различиями в поведенческих паттернах в отношении информации о здоровье между полами [66, 75, 145]. Однако во многих исследованиях показано, что женский пол ассоциируется с «атипичными» симптомами инсульта (изменение психического состояния, боль, общая слабость, утомляемость, головная боль и другие неклассифицируемые симптомы). Данные симптомы встречаются у незначительного процента женщин по данным Американской ассоциации изучения сердечных заболеваний [164].

Также не следует забывать о социальной поддержке, которая является фактором, связанным с полом. Женщины чаще живут одни (вдовство, женщины часто остаются не замужем), и у них отсутствует поддержка во время инсульта и в период восстановления [178]. Это может способствовать развитию психологических нарушений (например, депрессии) [36, 232]. Тогда как мужчины с большей долей вероятности живут с тем, кто заботится о них (например, супруга), что вносит значительный вклад в более быстрое восстановление после болезни [61]. Данные объединённого анализа 19 652 пациентов, включенных в 5 рандомизированных исследований острого инсульта, свидетельствуют, что у

женщин наблюдается более высокая степень инвалидизации после ИИ, чем у мужчин (3-6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина; ОШ, 1,20; 95% ДИ, 1,06–1,36). Также женщины имели более низкие показатели качества жизни (подвижность, самообслуживание, боль/дискомфорт, тревога/депрессия) [47]. Наличие постинсультной депрессии зарегистрировано у 33% пациентов [96, 197]. При этом чаще депрессия наблюдалась у женщин [180].

Наличие «атипичных» симптомов, более позднее обращение за медицинской помощью у женщин, и, соответственно, более позднее начало лечения приводят к развитию более тяжелых форм инсульта, меньшей эффективности терапии и более длительному периоду восстановления [148, 173, 228, 237].

### **1.3 Влияние возраста на развитие инсульта**

Старение является наиболее значимым немодифицируемым фактором риска ишемического инсульта, а пожилые пациенты с инсультом имеют более высокую смертность и заболеваемость и более медленное и худшее функциональное восстановление, чем пациенты молодого возраста. Это подтверждают данные, проанализированные исследователями из разных стран. В Швеции (2020 г.) менее 4% случаев инсульта наблюдаются в возрасте менее 50 лет, при этом около 1% пациентов умирают [141]. По данным других авторов, 10-15% случаев инсульта отмечаются в возрасте 18-50 лет [112, 143, 184, 213]. По обобщенным данным 2022 г., 62% случаев инсульта наблюдаются в возрасте до 70 лет, 16% – в возрасте от 15 до 49 лет (в том числе у 6% пациентов с летальным исходом) [74].

По данным финских исследователей (The Helsinki Young Stroke Registry) у мужчин моложе 40 лет наблюдается очень низкий риск развития инсульта, тогда как у мужчин старше 40 лет риск резко возрастает. В возрасте 40-49 лет инсульт чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин. При этом в возрасте 15-30 лет, наоборот, риск инсульта преобладает у женщин [182]. Это подтверждают данные канадского исследования. Показано, что ишемический инсульт и транзиторные

ишемические атаки встречаются чаще у женщин, чем у мужчин в возрасте менее 30 лет. В среднем возрасте наблюдается противоположная тенденция (менопауза у женщин, приводящая к гормональной перестройке, является причиной повышенного риска инсульта у женщин по сравнению с мужчинами). В возрасте старше 80 лет вероятность инсульта становится сопоставимой [151]. Необходимо отметить тот факт, что наступление ранней менопаузы (в возрасте менее 42 лет) может приводить к двукратному увеличению риска ИИ, в том числе после поправки на возраст и другие сердечно-сосудистые факторы риска [37, 137].

В Российской Федерации абсолютное число случаев инсульта также увеличивается с возрастом; максимальное число случаев инсульта у мужчин и женщин происходит в возрасте 61—63 года и 68—74 года соответственно; в возрастной группе 64—67 лет зарегистрировано резкое снижение числа случаев инсульта, что, вероятно, связано с уменьшением численности населения в данной возрастной группе в силу «демографической ямы» во время Второй мировой войны<sup>3</sup> [20].

Исследования, проведённые в последнее десятилетие, свидетельствуют о росте заболеваемости ИИ у взрослых в возрасте до 55 лет [31, 42, 126, 153, 156, 168, 187]. В большом эпидемиологическом исследовании (The Greater Cincinnati Northern Kentucky Stroke Study) оценивались популяционные данные за период 1993/1994 – 2005 годы. Было показано, что средний возраст пациентов с инсультом снизился на 2 года, а доля случаев развития инсульта среди людей в возрасте от 20 до 54 лет выросла примерно на 50% (с 12,9% до 18,6%). При этом большинство случаев относилось к ишемическому типу инсульта [82]. Возможное объяснение роста заболеваемости включает в себя более высокий уровень диагностики, лучшую осведомлённость пациентов, а также увеличение распространённости модифицируемых факторов риска [67, 73, 126, 182].

Необходимо отметить, что молодые люди имеют значительно более широкий спектр факторов риска, чем пожилые пациенты, включая беременность и послеродовой период, использование оральных контрацептивов, низкую

---

<sup>3</sup> Данные представлены на 2013 год.

физическую активность, чрезмерное употребление алкоголя и курение. Также идентифицированы редкие моногенные нарушения, которые также отнесены к факторам риска развития инсульта у людей моложе 55 лет (см. Раздел «1.3.2.1 Гиперкоагуляционные состояния» и Раздел «1.3.4 Факторы риска криптогенного инсульта») [83, 185]. Вследствие того, что факторы риска достаточно разнообразны, дифференциальная диагностика инсульта у молодых людей может быть затруднена.

Основные факторы риска, которые чаще встречаются у лиц пожилого возраста, также выявляются среди пациентов молодого возраста (артериальная гипертензия, дислипидемия и СД). Однако курение чаще встречается у пациентов молодого возраста по сравнению с пожилыми людьми [82, 84]. В исследовании, включающем 15 860 пациентов в возрасте старше 18 лет, была изучена распространённость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в группах менее и более 50 лет. Хотя сосудистые факторы риска, включая артериальную гипертензию, СД и дислипидемию, встречались у молодых людей реже, чем у пожилых, распространённость СД и дислипидемии у молодых взрослых старше 40 лет была сопоставима с таковой у лиц более старшего возраста. Факторы риска, связанные с образом жизни, такие как курение, употребление алкоголя и ожирение, чаще встречались у молодых людей, чем у пожилых [3, 5, 83, 185].

Лица молодого возраста, перенесшие инсульт, подвержены высокому риску рецидива. В исследовании в Канаде при наблюдении за молодыми пациентами после инсульта было показано, что коэффициент риска повторного инсульта составляет 5,2 в течение 5 последующих лет после первого события. Тогда как в пожилом возрасте данный коэффициент составляет 1,3 [65].

Влияние возраста на риск развития инсульта необходимо оценивать в совокупности с другими причинами, включая этническую принадлежность и факторы риска (курение, ожирение, дислипидемия, гормональный статус и др.).

### **1.3.1 Этнические различия**

Выявлены значительные различия между расами и этническими группами людей по уровню заболеваемости инсультом. В исследовании NOMAS (Northern Manhattan Study) у темнокожих и латиноамериканских женщин в возрасте старше 70 лет наблюдается более высокий риск развития инсульта (76% и 77% соответственно) по сравнению с европеоидными пациентками с учётом поправки на возраст, образование и социальный статус [80]. Однако в другом исследовании процент этих различий был значительно ниже (47%) [114].

### **1.3.2 Факторы риска инсульта у молодых людей**

Ранее инсульт в молодом возрасте ассоциировался только с наличием редких факторов риска. В последние годы частота встречаемости модифицируемых факторов (АГ, СД, дислипидемия и др.) значительно возросла (от 30 до 60%). Далее представлена информация о влиянии различных факторов на риск развития инсульта у лиц молодого возраста.

#### ***1.3.2.1 Гиперкоагуляционные состояния***

Мутации генов, кодирующих белки системы свёртывания крови, могут являться причиной повышения риска развития инсульта именно в молодом возрасте [13, 83].

Наличие полиморфизма G20210A в протромбине приводит к 2-х - 4-х кратному увеличению венозного тромбоза. Тромбоз церебральных венозных синусов встречается чаще в возрасте 15-42 лет, но, относительно общей популяции, довольно редко (3,5%) [129, 160, 181].

Мутации в генах, кодирующие протеины C и S, приводящие к недостатку образования данных белков, ведут к появлению рецидивирующего тромбоза. Эти

белки являются естественными антикоагулянтами [53, 149]. Среди молодых пациентов с инсультом данные мутации выявлены в 4-12% случаев [83].

Дефицит антитромбина III (естественного антикоагулянта) также может привести к развитию инсульта (5-8% случаев среди молодых пациентов) [218].

У достаточно большого количества молодых лиц с инсультом встречается аутоиммунное заболевание – антифосфолипидный синдром (10-20%). Чаще антифосфолипидный синдром встречается у женщин [143, 163]. Необходимо отметить, что антифосфолипидный синдром на фоне системной красной волчанки (СКВ) увеличивает риск инсульта примерно в 2 раза, а в молодом возрасте - в 10 раз [169]. Примерно у 10-15% пациентов с СКВ причиной смерти являются нарушения мозгового кровообращения. Наибольший риск ИИ наблюдается в возрасте 30-39 лет [49, 105].

Гипергомоцистеинемия, которая ассоциируется с тромбозом и атеросклерозом [245], повышает риск инсульта в 4 раз у молодых мужчин [13, 83, 143].

Серповидноклеточная анемия также может способствовать развитию инсульта [174, 219]. Инсульт диагностируется в  $\frac{1}{4}$  пациентов с серповидноклеточной анемией в возрасте до 45 лет. Необходимо отметить, что в возрасте до 18 лет у пациентов с серповидноклеточной анемией преобладающим типом инсульта является ишемический, далее в возрасте до 30 лет чаще встречается геморрагический, а затем в более старшем возрасте ишемический инсульт [229].

### ***1.3.2.2 Нарушения состояния сосудистой стенки***

Другим состоянием, приводящим к развитию инсульта в молодом возрасте, является диссекция сонной и позвоночной артерии [4]. Такое состояние встречается в 2,6 случаев на 100 000 пациентов в год и возникает в равной степени как у мужчин, так и у женщин (средний возраст 45 лет) [58]. В исследовании, проведённом в Швейцарии, было показано, что примерно у 24%

молодых пациентов (средний возраст – 36 лет) с инсультом наблюдается расслоение стенки позвоночной артерии [168].

Некоторые редко встречающиеся васкулиты и васкулопатии также могут быть причиной инсульта у молодых людей [166]. К ним относятся болезнь Фабри, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, митохондриальная энцефалопатия с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, болезнь мойя-мойя, гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, первичный церебральный артериит, лучевой артериит, фибромышечная дисплазия [43, 63, 165, 167, 198, 221, 223, 224].

### ***1.3.2.3 Традиционные факторы риска***

Распространённость традиционных факторов риска среди молодых пациентов достаточно велика [5]. К ним относятся АГ, дислипидемия, СД, курение и ожирение. Mitchell и др. показали, что ожирение связано с увеличением риска ИИ (ОШ 1,65) среди молодых людей в возрасте от 15 до 49 лет [162]. В другом исследовании показано, что частота АГ составляет 42%, СД – 17%, ожирения – 40% [124]. В исследованиях, проведённых в Финляндии, на первом месте располагается дислипидемия (60%), тогда как артериальная гипертензия встречается в 36-39% случаев [182, 183]. В трёх исследованиях, проведённых в Швеции среди молодых мужчин, было показано, что повышение индекса массы тела в период полового созревания и подростковом возрасте было связано с ИИ и внутримозговым кровоизлиянием [70, 172, 211].

### ***1.3.2.4 Патология сердца***

В настоящее время отмечено увеличение числа случаев инсульта при инфекционном эндокардите, чему также способствует повышение частоты случаев употребления опиатов [201].

Наличие врождённого порока сердца также повышает риск развития инсульта. Так, в исследовании, проведённом в Канаде среди лиц в возрасте 18-54 лет, было показано, что частота ИИ была в 9-12 раз выше при наличии врождённых пороков сердца по сравнению с общей популяцией и в 2-3 раза выше среди лиц в возрасте 55 до 64 лет [130].

#### ***1.3.2.5 Факторы риска, связанные с образом жизни***

Курение, малая физическая нагрузка, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем (в том числе эпизодическое) и употребление сильнодействующих препаратов (амфетамин, кокаин, героин) повышают риск развития инсульта. В исследовании SIFAP1 (Stroke in Young Fabry Patients) показано, что отсутствие физической нагрузки, наличие АГ, злоупотребление алкоголем и курение – наиболее важные факторы риска у лиц молодого и среднего возраста (18-55 лет) [28].

Ранее обнаружена связь риска развития инсульта и злоупотребления запрещёнными препаратами (скорректированное ОШ 5,7) [52, 214]. В исследовании, проведённом в Австралии, было показано, что из 279 случаев инсульта со смертельным исходом 50 случаев произошли у тех лиц, кто употреблял психостимуляторы (среди них 84% – метамфетамин) [57].

#### **1.3.3 Факторы риска, характерные для женщин**

Среди молодых пациентов с инсультом установлены факторы риска, которые либо специфичны для женщин, либо более распространены у женщин. К ним относятся применение контрацептивов, гормональной заместительной терапии, беременность и наличие мигрени с аурой.

### *1.3.3.1 Гормональная терапия*

Использование оральных контрацептивов (в особенности приём высоких доз эстрогенов) значительно повышает риск развития инсульта [88]. Доказано, что эстрогены обладают положительным эффектом на сердечно-сосудистую систему, однако увеличивают риск тромбоза [122, 196].

Существуют противоречивые данные о влиянии ГЗТ. Некоторые исследователи утверждают, что более раннее начало ГЗТ (до 6 лет после наступления менопаузы) снижает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [103]. В более поздних работах показано, что использование ГЗТ повышает риск инсульта (ОР 2,12 [95% ДИ 1,66–2,70]), особенно в течение первого года использования. Это может быть связано с активацией системы гемостаза во время менопаузы [116].

С другой стороны, некоторые авторы предлагают концепцию «окна возможностей» – это улучшение прогноза ССЗ (в том числе инсульта) при начале приёма ГЗТ в ранней постменопаузе (менее 10 лет) в возрасте до 60 лет [17].

Показано, что 17 $\beta$ -эстрадиол обладает нейропротективным и противовоспалительным действием [247]. Это подтверждают экспериментальные исследования на животных, свидетельствующие, что применение 17 $\beta$ -эстрадиола уменьшает объём инфарктов мозга [138]. В других исследованиях установлено нейропротективное действие прогестина [86, 239]. Полагают, что при ишемии происходит разрушение митохондрий в нейронах, которые обеспечивают энергетический обмен и регулируют процессы окислительного стресса [79]. Эстрогены и прогестины усиливают «митохондриальное дыхание» и антиоксидантные процессы в нейронах [244]. В доклинических исследованиях показано, что у самок животных клеточное дыхание после ИИ более выражено, по сравнению с самцами [78, 215]. Овариэктомия приводит к нарушению «митохондриального дыхания» и уменьшает антиоксидантную способность клеток, что может нивелироваться введением экзогенного 17 $\beta$ -эстрадиола [78, 190].

До сих пор нет однозначного ответа на вопрос о влиянии гормональной терапии на риск развития инсульта. Возможно, что это связано с разными действующими веществами препаратов гормональной терапии и их дозой, временем начала терапии, а также эпигенетическими факторами, влияющими на предрасположенность к инсульту [102].

### ***1.3.3.2 Беременность***

Риск инсульта также повышается во время беременности, особенно в третьем триместре, а также в период родов и послеродовый период [83, 119, 160, 161, 205]. Как известно, беременность активизирует свертывающую систему крови, а также способствует повышению АД. Всё это может привести к развитию ишемического или геморрагического инсульта.

Частота инсульта составляет 30 на 100 000 случаев беременностей, хотя данные различаются между исследованиями (от 10 до 65 случаев на 100 000) [217].

При гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии риск инсульта также повышается [110, 158].

Наличие преэклампсии увеличивает риск цереброваскулярной патологии с поражением белого вещества полушарий мозга [35]. Метаанализ, включающий 6,4 миллиона женщин, подтвердил, что преэклампсия повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая двухкратное увеличение риска инсульта [242].

У детей, у матерей которых во время беременности наблюдалась гестационная артериальная гипертензия и преэклампсия, риск развития инсульта также повышался - (ОР 1,4; 95% ДИ 1,0-1,8) и (ОР 1,9; 95% ДИ 1,2-3,0) соответственно. Патофизиологические механизмы данного процесса до конца неизвестны, однако установлено, что преэклампсия изменяет эндотелиальную функцию сосудистой стенки как у матери, так и у плода (возможно посредством эпигенетических механизмов) [45, 154, 248].

### ***1.3.3.3 Мигрень с аурой***

Наличие мигрени с аурой увеличивает риск развития ИИ примерно в два раза [144, 204]. При этом комбинация трех факторов (мигрень с аурой, использование оральных контрацептивов, курение) повышает риск развития инсульта в 9 раз [83]. Увеличение риска инсульта у пациентов с мигренью с аурой чаще всего связано с наличием открытого овального окна, а также с изменениями в системе свёртывания [144, 179, 220]. ИИ встречается чаще у молодых женщин, страдающих мигренью с аурой, однако при этом у них отмечена незначительная вероятность сердечно-сосудистых заболеваний [144, 179].

### **1.3.4 Факторы риска криптогенного инсульта**

Причины некоторых случаев инсульта остаются нераспознанными (криптогенный инсульт).

В проведенных исследованиях было обнаружено, что среди лиц, у которых диагностирован криптогенный инсульт, открытое овальное окно выявлено у 15-35% пациентов. Данное состояние связывают с парадоксальной эмболией [203, 238]. Инсульт у пациентов с открытым овальным окном чаще наблюдается в молодом возрасте. У пациентов с открытым овальным окном и отсутствием венозного источника эмболии наблюдается большая распространённость наследственных и приобретённых тромбофилий, включая мутацию фактора V Лейдена и мутацию гена протромбина G20210A [113, 181, 238]. Данные виды мутаций чаще выявляются у представителей европеоидной расы, чем у монголоидной и негроидной.

Некоторые исследователи полагают, что курение среди молодых взрослых (18-54 лет) играет значительную роль в развитие криптогенного инсульта [109].

Во Франции было проведено исследование, где было показано, что табакокурение связано с развитием криптогенного инсульта [109].

## 1.4 Резюме

В настоящее время в научной литературе особое внимание уделяется проблеме гендерных и возрастных особенностей факторов риска развития ИИ. Активно обсуждаются эпидемиологические аспекты распространенности отдельных факторов, биологические и генетические особенности возникновения и течения артериальной гипертензии и атеросклероза, приводящих к развитию различных подтипов ишемического инсульта. Отдельные исследования показывают возможность кумулятивного влияния различных факторов риска, приводящего к увеличению вероятности нарушений мозгового кровообращения в общей популяции и в отдельных подгруппах пациентов. Однако точной статистически обоснованной информации об особенностях взаимного влияния факторов на риск развития подтипов ИИ в различных гендерных и возрастных группах на сегодняшний день нет. Кроме того, в литературе недостаточно полно освещены различия между группами пациентов среднего и пожилого возраста, как основной части трудоспособного населения в мире. Изучение этой проблемы необходимо для своевременного выявления факторов риска и оценки значимости их совокупности для разработки персонализированного подхода к первичной и вторичной профилактике инсульта.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой научно-исследовательской работы является оценка гендерных и возрастных особенностей факторов риска и их сочетания в развитии ИИ в бассейне артерий каротидной системы, а также наиболее часто встречающихся подтипов ИИ у лиц среднего и пожилого возраста. В исследовании проводился ретроспективный анализ анамнестических данных, данных физикального осмотра, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов, проходивших стационарное лечение во 2 неврологическом отделении и получавших амбулаторную помощь в условиях консультативно-диагностического отделения ФГБНУ НЦН.

В исследование включены данные 728 пациентов среднего и пожилого возраста. В основную группу пациентов, проходивших стационарное лечение с диагнозом ОНМК по ишемическому типу в бассейне артерий каротидной системы, вошли 247 мужчин и 145 женщин, в группу сравнения - пациентов, наблюдавшихся амбулаторно в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ НЦН с диагнозом хроническая ишемия мозга (умеренные когнитивные расстройства) - вошли 133 мужчины и 203 женщины. Всего в исследование включено 380 мужчин и 348 женщин.

Критерии включения в исследование:

1. мужчины и женщины в возрасте от 45 до 74 лет;
2. острый период ИИ – для основной группы;
3. инфаркт в бассейне артерий каротидной системы – для основной группы;
4. ХИМ, проявляющаяся когнитивными нарушениями умеренной степени (оценка по шкале MoCA 25-18 баллов, 1 стадия поражения перивентрикулярного белого вещества головного мозга по шкале Fazekas по данным МРТ) – для группы сравнения;
5. подписанное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Критерии невключения в исследование:

1. ТИА или изолированный инфаркт в бассейне артерий вертебробазилярной системы;
2. геморрагический инсульт;
3. декомпенсированная соматическая патология.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №11-5/22 от 21.12.22).

Данные, необходимые для выявления факторов риска развития ишемического инсульта, были внесены в электронную базу данных на основании медицинских документов пациентов.

При поступлении пациентов в стационар и на амбулаторном приеме проводились сбор жалоб, анамнеза жизни, анамнеза сопутствующих заболеваний, оценка неврологического и соматического статусов. Пациентам с хронической ишемией мозга проводилась оценка по Монреальской шкале (MoCA) для объективизации умеренных когнитивных нарушений.

Для определения причины и уточнения патогенетического подтипа ИИ у пациентов основной группы, а также для выявления факторов риска развития ИИ у пациентов группы сравнения осуществлялась лабораторная и инструментальная диагностика, включающая общий и биохимический анализы крови (в том числе, оценку липидного профиля и определение уровня глюкозы в крови), коагулограмму, электрокардиографическое исследование (ЭКГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, трансторакальное эхокардиографическое исследование, холтеровское мониторирование ЭКГ и суточное мониторирование АД, МР-ангиографию интракраниальных артерий (при необходимости). Пациентам основной группы при поступлении в стационар с целью объективизации величины и локализации ишемического очага проводилась МРТ головного мозга. Пациентам группы сравнения МРТ головного мозга проводилась для объективизации признаков микроангиопатии и оценки стадии поражения глубинных отделов вещества головного мозга по шкале Fazekas. Пациенты с ИИ разделены на подгруппы по основным патогенетическим

подтипам ИИ согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment): атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и инсульт неуточненной этиологии. ИИ неуточненной этиологии определялся у пациентов с неустановленной причиной на основании проведенного обследования, и у пациентов с наличием двух и более конкурирующих причин развития ИИ.

Клинические, лабораторные и инструментальные обследования пациентов проводились на базе ФГБНУ НЦН.

Лабораторные анализы проводились на базе лаборатории ФГБНУ НЦН в соответствии со стандартными протоколами взятия, транспортировки и анализа биологических материалов. Взятие венозной крови для исследования проводилось путем забора крови в вакуумные пробирки с крышками с цветовой кодировкой (в соответствии с предполагаемыми методами исследования, используемыми тест-системами и исследовательским оборудованием).

Такие показатели клинического анализа крови, как уровень эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина, определялись на гематологическом анализаторе «Nihon MEK 7222K» («Nihon Kohdem Corporation»). Анализ лейкоцитарной формулы был проведен ручным методом с использованием световой микроскопии мазка (микроскоп Olympus). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) измерялась методом Панченкова.

Анализ биохимических показателей, в том числе липидного профиля и уровня глюкозы крови, проводились на анализаторе «Konelab PRIME 30i» (Thermo Fischer Scientific) с электродным блоком с применением реактивов фирмы Randox производства Великобритании. Исследование уровня общего холестерина проводилось колориметрическим энзиматическим методом Илька, уровня триглицеридов - энзиматическим методом, основанным на реакции гидролитического расщепления под действием липазы, уровней ЛПНП и ЛПВП - колориметрическим методом прямой энзиматической элиминации, уровня глюкозы крови - гексокиназным методом. Для контроля качества проведенных

анализов использовались специфические сыворотки двух и трех уровней значимости.

Анализ параметров коагулограммы, таких как фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), Д-димер, был проведен с использованием коагулометра «ASL 9000» («Instrumentation Laboratory») и реагентов фирмы Instrumentation Laboratory. Исследование параметров индекса фибринолиза и фибринолитической активности проведено мануальным методом. Для контроля качества проведенных исследований использовались контрольные плазмы двух уровней значимости.

При необходимости диагностики сопутствующей патологии у пациентов, а также для уточнения причины инсульта у лиц основной группы, проводилось исследование следующих лабораторных показателей: уровень общего белка (биуретовая реакция), аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза (кинетический метод), билирубин (метод Иендрашека), уровень креатинина (реакция Яффе), мочевины (уреазный метод), уровни калия и натрия крови (ионоселективный анализ на электродном блоке с использованием калий-натриевых электродов фирмы Thermo Fisher Scientific), гликированный гемоглобин, ревматоидный фактор, С-реактивный белок (иммунотурбидиметрический метод с использованием биохимического анализатора Konelab Prime 30i и реактивов фирмы Randox), волчаночный антикоагулянт, антиген к фактору Виллебранда, протеин S, плазминоген, ингибитор плазмина (определялись на коагулометрах ACL 9000 и ACL Elite Pro с использованием реагентов фирмы Instrumentation Laboratory), плазменные факторы свертывания крови V, VII, VIII, XII, антитромбин III, протеин C (определялись с использованием дефицитных по факторам плазм фирмы Ренам производства России), генетические маркеры тромбофилии (исследовались с применением технологии выявления и идентификации SNP методом полимеразной цепной реакции с набором реагентов «Кардиогенетика

тромбофилия» и «Генетика метаболизма фолатов» компании ДНК-Технология производства России), гомоцистеин (определялся с использованием иммунохемилюминесцентного анализатора Immulite 2000 (Siemens) с реагентами фирмы Siemens), антитела к кардиолипину IgG и IgM (твёрдофазным иммуноферментным анализом с реагентами фирмы Orgentec производства Германии и плащечным ИФА-ридером PerkinElmer Victor 2 производства США).

Электрокардиографическое исследование проводилось с использованием аппарата «Cardiovit AT-2 plus» («Schiller AG») по стандартной методике в 12 отведениях: 3 стандартных, 3 усиленных и 6 грудных отведений. Регистрировались параметры частоты и ритма сердечных сокращений, источник сердечного ритма, положение электрической оси сердца, морфология зубца P, комплекса QRS и сегмента ST.

Анализ результатов проводился в автоматическом режиме с визуальным прицельным контролем фрагментов ЭКГ. Оценивались минимальная, максимальная и средняя ЧСС за весь период наблюдения, циркадный индекс, нарушения сердечного ритма и внутрисердечной проводимости.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с использованием носимого монитора МДП-НС-02с «ВОСХОД» производства России с интервалом измерения каждые 30 минут в течение 24 часов. Оценивались уровни систолического, диастолического, среднего и пульсового АД и ЧСС.

Трансторакальную эхокардиографию выполняли на приборе «Philips iE 33» (Нидерланды) по стандартным протоколам в В-режиме, цветовом и спектральном доплеровских режимах с применением секторального датчика S5-1 с частотой 1,0-5,0 МГц.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполняли на аппарате «Philips iU22» (Нидерланды) по стандартным протоколам в В-режиме, цветовом и спектральном доплеровских режимах с использованием линейного датчика L9-3 с частотой 3,0-9,0 МГц, конвексного датчика C52 с частотой 2,0-5,0 МГц, микроконвексного датчика C8-5 с частотой 5,0-8,0 МГц.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и магнитно-резонансную ангиографию артерий головного мозга в режиме 3D-TOF проводили на аппаратах «Magnetom Symphony 1,5 T («Siemens»), «Magnetom Avanto 1,5 T («Siemens») в режимах T1-, T2-, T2 d-f (FLAIR), T2\* и/или SWI и режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с толщиной среза от 1 мм до 5 мм. Исследование проводилось в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях. Для оценки состояния интракраниальных артерий проводилась МР-ангиография в режиме 3D-TOF с визуализацией артерий Виллизиева круга и основания мозга. Острый ишемический инсульт у лиц основной группы характеризовался как очаг повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах ДВИ, T2 ВИ, T2 FLAIR, пониженной интенсивности в режиме T1, с пониженным исчисляемым коэффициентом диффузии (ИКД) на ИКД-карте. На основании данных МРТ головного мозга оценивались локализация и величина очагов инфаркта головного мозга, наличие множественных острых очагов ишемии (в том числе в бассейне артерий вертебрально-базилярной системы), постинфарктных изменений вещества головного мозга, очагов сосудистого генеза, наличие микрокровоизлияний и состояние перивентрикулярного белого вещества головного мозга. У пациентов основной группы инфаркты классифицировались в зависимости от их локализации относительно коры головного мозга (корковые, подкорковые, корково-подкорковые, глубинные) и бассейна кровоснабжения (внутренняя сонная артерия (ВСА), передняя мозговая артерия (ПМА), средняя мозговая артерия (СМА)). Также оценивалась величина инфарктов с использованием классификации Н.В. Верещагина (обширный инфаркт, большой инфаркт, средний инфаркт, малый инфаркт). Для лиц из группы сравнения проводилась оценка стадии изменения перивентрикулярного белого вещества головного мозга в соответствии со шкалой Fazekas, согласно которой 0 стадия соответствует отсутствию лейкоареоза, 1 стадия - наличием незначительно выраженного лейкоареоза, 2 стадия - наличием умеренно выраженного лейкоареоза, 3 стадия — наличием резко выраженного лейкоареоза.

На основании проведенных исследований для каждого пациента определялось наличие или отсутствие основных факторов риска развития ишемического инсульта. Из факторов риска развития ИИ рассматривались:

- артериальная гипертензия и её степень;
- фибрилляция предсердий;
- ишемическая болезнь сердца;
- инфаркт миокарда в анамнезе;
- ТИА в анамнезе;
- инфаркты головного мозга в анамнезе;
- нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, дислипидемия);
- стеноз внутренних сонных артерий;
- избыточная масса тела;
- сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе;
- злоупотребление алкоголем;
- курение на момент осмотра.

Наличие и степень АГ определялись на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии (ESC/ESH, 2018), согласно которым 1 степень соответствовала показателям АД 140-159/90-99 мм рт.ст., 2 степень – показателям АД 160-179/100/109 мм рт.ст., 3 степень – показателям АД 180/110 и более мм рт.ст.

Наличие постоянной или пароксизмальной формы фибрилляции предсердий определялось анамнестически, а при отсутствии анамнестических данных также определялось на основании данных ЭКГ или холтеровского мониторирования ЭКГ при условии хотя бы однократно зарегистрированного эпизода фибрилляции предсердий во время проведения исследований. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (ESC, 2016) определялась соответствующая форма ФП: впервые выявленная ФП, пароксизмальная форма ФП, персистирующая форма ФП, длительно персистирующая и постоянная форма ФП. Оценка совокупности факторов риска

инсульта проводилась для всех пациентов с ФП с использованием международной шкалы CHA2DS2-VASc.

Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и перенесенного инфаркта миокарда оценивалось по данным анамнеза, ЭКГ и Эхо-КГ. При проведении Эхо-КГ определялись гипертрофия и/или дилатация камер сердца, локальное и глобальное нарушение сократимости миокарда и снижение фракции выброса левого желудочка, изменения межпредсердной и межжелудочковой перегородок, наличие внутрикамерных образований, патологических изменений клапанного аппарата и стенок аорты, расширение аорты. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, 2016) нормальной считалась фракция выброса  $\geq 50\%$ , промежуточной - 40-49%, сниженной - менее 40%.

У пациентов основной группы при наличии указаний на нарушения ритма сердца или структурную кардиальную патологию проводился поиск возможных источников кардиогенной эмболии (дилатационная кардиомиопатия; пролапс, стеноз и кальцификация митрального клапана; кальцифицирующий стеноз устья аорты; наличие механических и биологических протезов клапанов сердца; инфекционный эндокардит; постинфарктная аневризма левого желудочка; тромбоз ушка левого предсердия; дефект межпредсердной перегородки; открытое овальное окно; эффект спонтанного эхоконтрастирования (при отсутствии ФП); миксома; атерома дуги аорты).

Наличие у пациентов дислипидемии определялось на основании анамнестических данных и результатов лабораторных исследований (согласно критериям ВОЗ). Наличие гиперхолестеринемии соответствовало уровню общего холестерина более 5,0 ммоль/л. Наличие дислипидемии соответствовало совокупности измерений показателей липидного профиля: при уровне общего холестерина выше 5,0 ммоль/л, триглицеридов – выше 1,7 ммоль/л, ЛПНП – выше 3,0 ммоль/л, ЛПВП – ниже 1,0 ммоль/л.

Наличие стеноза внутренних сонных артерий определялось на основании дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий при выявлении гемодинамически значимых или гемодинамически не значимых

атеросклеротических бляшек. При дуплексном сканировании БЦА оценивались толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек и степень стеноза каротидных артерий, протяженность и эмбологенность атеросклеротических бляшек. Степень стеноза каротидных артерий определялась в процентах по методу ECST (European Carotid Surgery Trial). Гемодинамически значимым стенозом являлся стеноз более 70% просвета артерии.

Наличие избыточной массы тела и ожирения определялось на основании данных физикального осмотра и расчета индекса массы тела (ИМТ), равного отношению массы тела (в килограммах) к квадрату роста (в метрах). Избыточная масса тела соответствовала значениям ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 1 степени - 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 2 степени - 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>; ожирение 3 степени - 40,0 кг/м<sup>2</sup> и более. В качестве факторов риска развития ИИ рассматривалось как наличие ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup>, так и наличие ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup>.

Наличие у пациентов сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе определялось на основании анамнестических данных, а также на основании лабораторных исследований. При наличии у пациентов, не имеющих в анамнезе СД и НТГ, по данным лабораторных анализов уровня глюкозы крови натощак выше 6,1 ммоль/л, дополнительно проводился анализ на уровень гликированного гемоглобина для исключения нарушений углеводного обмена. Если при поступлении в стационар у пациентов из основной группы, не имеющих анамнестических данных о наличии сахарного диабета, в острейшем периоде ИИ была выявлена гипергликемия, проводилось повторное исследование уровня глюкозы крови натощак и через 2 ч после еды и уровня гликированного гемоглобина с последующей консультацией эндокринолога при необходимости.

Предшествующие ОНМК, курение и злоупотребление алкоголем были зарегистрированы на основании данных анамнеза жизни и перенесенных заболеваний.

На основании проведенных исследований для каждого пациента оценивалось наличие или отсутствие следующих факторов риска, которые в

последующем были использованы в статистическом анализе и построении многофакторных моделей:

- наличие артериальной гипертензии;
- степень артериальной гипертензии;
- наличие сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе;
- наличие гиперхолестеринемии;
- наличие дислипидемии;
- наличие инфарктов головного мозга в анамнезе;
- наличие ТИА в анамнезе;
- наличие инфаркта миокарда в анамнезе;
- наличие ИБС;
- наличие атеросклероза каротидных артерий;
- наличие постоянной или пароксизмальной формы фибрилляции

предсердий;

- курение;
- хронический алкоголизм;
- ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>;
- ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Все вышеописанные факторы риска, а также уровень глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП в крови и ИМТ, сравнивались между группой сравнения и группами пациентов с инсультом в общей выборке и в возрастных группах среднего и пожилого возраста, а также в подгруппах с основными патогенетическими подтипами инсульта. Сравнение проводилось отдельно для пациентов мужского и женского пола. С целью определения факторов риска инсульта, наиболее часто встречающихся у пациентов мужского и женского пола, было проведено сравнение факторов риска и исходных лабораторных и физикальных характеристик у мужчин и женщин в подгруппе пациентов, перенесших ишемический инсульт. Многофакторные регрессионные модели для оценки вероятности развития ИИ были построены для пациентов

мужского и женского пола, как в общей выборке, так и для пациентов среднего и пожилого возраста и для каждого подтипа ИИ согласно классификации TOAST.

Сбор и систематизация исходных данных проводились с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 22. Описательные статистики представлены в виде среднего, стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го перцентилей, минимального и максимального значений в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Проверка распределения на нормальность проводилась с использованием теста Шапиро-Уилкса. Для сравнения количественных данных в несвязанных между собой выборках применялись Т-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от вида распределения данных. Для сравнения номинальных переменных в несвязанных совокупностях использовались критерий Хи-квадрат, а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Все сравнения проведены на уровне значимости ( $p$ ) 0.050. Поправка на множественность сравнений не планировалась в связи и с независимостью проверяемых гипотез в различных подгруппах пациентов в соответствии с полом, возрастными группами и подтипами ИИ. Для построения многофакторной модели с целью определения значимых комбинаций факторов риска, по которым можно было бы оценить вероятность развития ИИ, использовался метод логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда, с критерием шагового отбора равным от 0.05 до 0.10 и при фиксированном пороге классификации равным 0.50. В качестве зависимой переменной использовалась принадлежность пациента к основной группе или группе сравнения, в качестве независимых факторов – вышеупомянутые категориальные факторы риска развития ИИ. Для оценки качества моделей и нахождения оптимального порога классификации для каждой из них с учётом чувствительности и специфичности построена ROC-кривая, где в качестве проверяемой переменной использована вероятность исследуемого события, в качестве переменной состояния – группы

исследования. Для нахождения оптимального порога классификации использовался индекс Йодена.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Общая характеристика пациентов с учетом возрастных и гендерных различий

В исследование включено 728 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет: 380 мужчин, среди которых 247 пациентов проходили стационарное лечение с диагнозом ИИ в бассейне артерий каротидной системы (основная группа) и 133 пациента наблюдались с диагнозом хроническая ишемия мозга, проявляющейся умеренными когнитивными нарушениями (группа сравнения); 348 женщин, среди которых 145 проходили стационарное лечение с диагнозом ИИ (основная группа) и 203 наблюдались с диагнозом хроническая ишемия мозга, проявляющаяся умеренными когнитивными нарушениями (группа сравнения). Средний возраст пациентов мужского пола составлял  $57,77 \pm 7,67$  лет, средний возраст пациенток женского пола составлял  $57,21 \pm 8,54$  лет. Распределение пациентов по полу и возрастным группам представлено в таблице 1.

**Таблица 1** Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по полу и возрастным группам

	Пол			
	Мужской		Женский	
	ХИМ (n=133)	ИИ (n=247)	ХИМ (n=203)	ИИ (n=145)
Возраст, годы M (SD)	52,42 (4,79)	60,65 (7,39)	52,25 (4,8)	64,15 (7,77)
От 45 до 59 лет, n (%)	120 (90,23%)	99 (40,08%)	186 (91,63%)	41 (28,28%)
От 60 до 74 лет, n (%)	13 (9,77%)	148 (59,92%)	17 (8,37%)	104 (71,72%)

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИИ – пациенты с ишемическим инсультом

Распределение пациентов с ишемическим инсультом по патогенетическим подтипам TOAST представлено в таблице 2. При сравнении частоты развития наиболее распространенных подтипов ИИ между пациентами мужского и женского пола показано, что атеротромботический подтип чаще встречался у мужчин (40,89% против 22,07%,  $p < 0,001$ ), кардиоэмболический подтип – у женщин (37,24% против 20,24%,  $p < 0,001$ ). Статистически значимой разницы по частоте встречаемости лакунарного подтипа инсульта, инсульта другой установленной этиологии и неустановленной этиологии получено не было.

**Таблица 2** Распределение пациентов с ишемическим инсультом по патогенетическим подтипам TOAST

Подтип инсульта	Пол		p
	Мужской (n=247)	Женский (n=145)	
Атеротромботический, n (%)	101 (40,89%)	32 (22,07%)	<0,001
Кардиоэмболический, n (%)	50 (20,24%)	54 (37,24%)	<0,001
Лакунарный, n (%)	46 (18,62%)	35 (24,14%)	0,193
Другой установленной этиологии, n (%)	15 (6,07%)	9 (6,21%)	0,957
Другой неустановленной этиологии (в т.ч. наличие 2-х и более возможных причин инсульта), n (%)	35 (14,17%)	15 (10,34%)	0,273

### 3.2 Распространённость факторов риска развития ИИ у мужчин и женщин

Для оценки распространённости факторов риска развития ИИ в мужской и женской подгруппах пациентов были проанализированы данные 247 пациентов мужского и 145 пациенток женского пола, перенесших ишемический инсульт в бассейне артерий каротидной системы.

По данным сравнительного анализа факторов риска развития ИИ показано, что женщины с ИИ были статистически значимо старше мужчин (64,15 против 60,65,  $p < 0,001$ ), у них чаще встречалась фибрилляция предсердий (36,55% против 22,27%,  $p = 0,002$ ), был выше уровень общего холестерина (6,25 против 5,91,  $p = 0,035$ ), и выше уровень ЛПВП (1,81 против 1,56,  $p < 0,001$ ). У мужчин с ИИ чаще

встречались артериальная гипертензия (97,17% против 92,41%,  $p=0,030$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (82,59% против 68,28%,  $p=0,001$ ), мужчины чаще злоупотребляли алкоголем (17,43% против 2,1%,  $p<0,001$ ) и курили (43,75% против 13,29%,  $p<0,001$ ) на момент осмотра. Распределение частот встречаемости факторов риска ИИ, а также лабораторных анализов и физикальных характеристик пациентов мужского и женского пола представлено в таблице 3.

**Таблица 3** Сравнение распространенности факторов риска и данных лабораторных и физикальных характеристик у мужчин и женщин с ИИ в возрасте 45-74 лет

Факторы риска	Пол		p
	Мужской (n=247)	Женский (n=145)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	60,65 (7,39) 62 [55; 66]	64,15 (7,77) 65 [59; 71]	<0,001
Артериальная гипертензия, 1 ст., n (%)	31 (12,55%)	14 (9,66%)	0,385
Артериальная гипертензия, 2 ст., n (%)	91 (36,84%)	45 (31,03%)	0,244
Артериальная гипертензия, 3 ст., n (%)	118 (47,77%)	75 (51,72%)	0,450
Артериальная гипертензия, n (%)	240 (97,17%)	134 (92,41%)	0,030
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	69 (27,94%)	44 (30,56%)	0,581
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	34 (13,77%)	13 (8,97%)	0,158
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная), n (%)	55 (22,27%)	53 (36,55%)	0,002
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	68 (27,53%)	52 (35,86%)	0,084
Дислипидемия, n (%)	195 (80,58%)	118 (83,1%)	0,539
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	177 (72,24%)	111 (78,17%)	0,198
Атеросклероз БЦА, n (%)	204 (82,59%)	99 (68,28%)	0,001

Таблица 3 - продолжение

Факторы риска	Пол		p
	Мужской (n=247)	Женский (n=145)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,69 (5,16) 28,34 [25,85; 31,5]	30,91 (6,59) 28,9 [26,55; 34,35]	0,155
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	38 (41,3%)	24 (42,86%)	0,853
ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	76 (82,61%)	50 (89,29%)	0,268
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	72 (29,15%)	30 (20,69%)	0,065
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	63 (25,51%)	26 (17,93%)	0,084
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	42 (17,43%)	3 (2,1%)	<0,001
Курение (на момент осмотра), n (%)	105 (43,75%)	19 (13,29%)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,31 (2,5) 5,7 [5,1; 6,4]	6,79 (3,04) 5,7 [5,2; 7,0]	0,186
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,91 (1,55) 5,9 [4,8; 7,0]	6,25 (1,55) 6,2 [5,1; 7,2]	0,035
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,85 (1,22) 1,6 [1,17; 2,16]	1,66 (0,86) 1,44 [1,06; 2,14]	0,094
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,56 (0,46) 1,49 [1,22; 1,81]	1,81 (0,54) 1,7 [1,41; 2,1]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,6 (0,93) 2,55 [1,82; 3,29]	2,65 (0,83) 2,64 [2,04; 3,35]	0,573

*Примечание:* ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

### 3.3 Анализ факторов риска развития ИИ у мужчин

В таблице 4 представлены результаты сравнения факторов риска инсульта и лабораторных и физикальных исследований в общей выборке пациентов для анализа между группой сравнения и мужчинами с ИИ. Пациенты с ИИ были статистически значимо старше, чем пациенты в группе сравнения (60,65 против 52,42,  $p < 0,001$ ), у них был выше уровень триглицеридов (1,85 против 1,52,  $p < 0,001$ ) и ниже уровень ЛПВП (1,56 против 1,76,  $p < 0,001$ ) по сравнению с

пациентами с ХИМ. Среди факторов риска у пациентов с ИИ по сравнению с пациентами группы сравнения чаще встречались вторая (36,8% против 13,5%,  $p<0,001$ ) и третья (47,8% против 4,5%,  $p<0,001$ ) степени артериальной гипертензии, ИБС в анамнезе (27,9% против 18,8%,  $p=0,049$ ), постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (22,3% против 7,5%,  $p<0,001$ ), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (27,5% против 6,0%,  $p<0,001$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (82,6% против 40,6%,  $p<0,001$ ), предшествующие инфаркты мозга в анамнезе (29,1% против 3,0%,  $p<0,001$ ), ТИА в анамнезе (25,5% против 1,5%,  $p<0,001$ ). У пациентов группы сравнения чаще отсутствовала артериальная гипертензия (54,9% против 2,8%,  $p<0,001$ ) или выявлялась первая степень артериальной гипертензии (27,1% против 12,6%,  $p<0,001$ ).

**Таблица 4** Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 45 до 74 лет в группе с ИИ и группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=133)	ИИ (n=247)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	52,42 (4,79) 52 [48;55]	60,65 (7,39) 62 [55;66]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,39 (5,26) 28,1 [24,5;31,3]	28,69 (5,16) 28,34 [25,85;31,5]	0,317
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,248 (5,025) 5,4 [5,1;5,9]	6,314 (2,503) 5,7 [5,1;6,4]	0,081
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,95 (1,27) 5,9 [5,2;6,7]	5,91 (1,55) 5,9 [4,8;7,0]	0,792
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,52 (1,25) 1,13 [0,8;1,74]	1,85 (1,22) 1,6 [1,17;2,16]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,76 (0,53) 1,7 [1,36;2,05]	1,56 (0,46) 1,49 [1,22;1,81]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,51 (0,82) 2,44 [1,96;3,1]	2,6 (0,93) 2,55 [1,82;3,29]	0,330
Без артериальной гипертензии, n (%)	73 (54,9%)	7 (2,8%)	<0,001
Артериальная гипертензия 1 ст., n (%)	36 (27,1%)	31 (12,6%)	<0,001
Артериальная гипертензия 2 ст., n (%)	18 (13,5%)	91 (36,8%)	<0,001
Артериальная гипертензия 3 ст., n (%)	6 (4,5%)	118 (47,8%)	<0,001

Таблица 4 – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=133)	ИИ (n=247)	
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	25 (18,8 %)	69 (27,9 %)	0,049
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	16 (12,0 %)	34 (13,8 %)	0,633
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	10 (7,5 %)	55 (22,3 %)	<0,001
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	8 (6,0 %)	68 (27,5 %)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	108 (81,2 %)	195 (80,6 %)	0,883
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	103 (78,6 %)	177 (72,2 %)	0,176
Атеросклероз БЦА, n (%)	54 (40,6 %)	204 (82,6 %)	<0,001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	45 (33,8 %)	38 (41,3 %)	0,254
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	96 (72,2 %)	76 (82,6 %)	0,070
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	4 (3,0 %)	72 (29,1 %)	<0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	2 (1,5 %)	63 (25,5 %)	<0,001
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	20 (15,0 %)	42 (17,4 %)	0,552
Курение (на момент осмотра), n (%)	57 (42,9 %)	105 (43,8 %)	0,868

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИИ – пациенты с ишемическим инсультом; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

В таблице 5 представлены результаты сравнения факторов риска ИИ и лабораторных и физикальных исследований между группой сравнения и группой пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ. Пациенты с атеротромботическим инсультом были статистически значимо старше, чем пациенты в группе сравнения (61,54 против 52,42,  $p < 0,001$ ), у них был выше

уровень триглицеридов (1,86 против 1,52,  $p < 0,001$ ) и ниже уровень ЛПВП (1,48 против 1,76,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами с ХИМ. Среди факторов риска у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ по сравнению с пациентами группы сравнения чаще встречались вторая (32,7% против 13,5%,  $p < 0,001$ ) и третья (54,5% против 4,5%,  $p < 0,001$ ) степени артериальной гипертензии, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (31,7% против 6,0%,  $p < 0,001$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (97,0% против 40,6%,  $p < 0,001$ ), предшествующие инфаркты мозга в анамнезе (40,6% против 3,0%,  $p < 0,001$ ), ТИА в анамнезе (37,6% против 1,5%,  $p < 0,001$ ). У пациентов группы сравнения чаще отсутствовала артериальная гипертензия (54,9% против 0,0%,  $p < 0,001$ ) или выявлялась первая степень артериальной гипертензии (27,1% против 12,9%,  $p = 0,008$ ).

**Таблица 5** Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 45 до 74 лет в группе с атеротромботическим инсультом и в группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=133)	Атеротромботический инсульт (n=101)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	52,42 (4,79) 52 [48;55]	61,54 (7,63) 62 [56;67]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,39 (5,26) 28,1 [24,5;31,3]	28,58 (4,69) 27,9 [25,3;30,9]	0,855
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,248 (5,025) 5,4 [5,1;5,9]	6,435 (2,752) 5,7 [5,1;6,6]	0,064
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,95 (1,27) 5,9 [5,2;6,7]	5,92 (1,39) 6,1 [5,0;6,9]	0,909
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,52 (1,25) 1,13 [0,8;1,74]	1,86 (1,13) 1,58 [1,27;2,04]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,76 (0,53) 1,7 [1,36;2,05]	1,48 (0,38) 1,37 [1,2;1,74]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,51 (0,82) 2,44 [1,96;3,1]	2,66 (0,81) 2,62 [2,17;3,29]	0,151
Без артериальной гипертензии, n (%)	73 (54,9%)	0 (0,0%)	<0,001
Артериальная гипертензия 1 ст., n (%)	36 (27,1%)	13 (12,9%)	0,008

Таблица 5 – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=133)	Атеротромботический инсульт (n=101)	
Артериальная гипертензия 2 ст., n (%)	18 (13,5%)	33 (32,7%)	<0,001
Артериальная гипертензия 3 ст., n (%)	6 (4,5%)	55 (54,5%)	<0,001
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	25 (18,8 %)	29 (28,7 %)	0,075
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	16 (12,0 %)	17 (16,8 %)	0,296
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	10 (7,5 %)	8 (7,9 %)	0,909
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	8 (6,0 %)	32 (31,7 %)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	108 (81,2 %)	87 (87,9 %)	0,170
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	103 (78,6 %)	76 (75,2 %)	0,543
Атеросклероз БЦА, n (%)	54 (40,6 %)	98 (97,0 %)	<0,001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	45 (33,8 %)	13 (38,2 %)	0,631
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	96 (72,2 %)	26 (76,5 %)	0,615
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	4 (3,0 %)	41 (40,6 %)	<0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	2 (1,5 %)	38 (37,6 %)	<0,001
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	20 (15,0 %)	18 (18,4 %)	0,500
Курение (на момент осмотра), n (%)	57 (42,9 %)	45 (46,4 %)	0,594

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

В таблице 6 представлены результаты сравнения факторов риска инсульта и лабораторных и физикальных исследований между группой сравнения и группой пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ. Пациенты с кардиоэмболическим инсультом были статистически значимо старше, чем пациенты в группе сравнения (61,70 против 52,42,  $p < 0,001$ ), у них были ниже уровни общего холестерина (5,59 против 5,95,  $p = 0,049$ ) и ниже уровень ЛПВП (1,55 против 1,76,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами с ХИМ. Среди факторов риска у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ по сравнению с пациентами группы сравнения чаще встречались вторая (44,0% против 13,5%,  $p < 0,001$ ) и третья (36,0% против 4,5%,  $p < 0,001$ ) степени артериальной гипертензии, ИБС (48,0% против 18,8%,  $p < 0,001$ ), инфаркт миокарда в анамнезе (24,0% против 12,0%,  $p = 0,045$ ), постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (70,0% против 7,5%,  $p < 0,001$ ), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (18,0% против 6,0%,  $p = 0,020$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (70,0% против 40,6%,  $p < 0,001$ ), ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> (100,0% против 72,2%,  $p = 0,039$ ), предшествующие инфаркты мозга в анамнезе (24,0% против 3,0%,  $p < 0,001$ ), ТИА в анамнезе (20,0% против 1,5%,  $p < 0,001$ ). У пациентов с ХИМ по сравнению с пациентами с кардиоэмболическим подтипом ИИ чаще встречалась гиперхолестеринемия (78,6% против 63,3%,  $p = 0,035$ ). У пациентов группы сравнения чаще отсутствовала артериальная гипертензия (54,9% против 2,0%,  $p < 0,001$ ).

**Таблица 6** Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 45 до 74 лет в группе с кардиоэмболическим инсультом и в группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=133)	Кардиоэмболический инсульт (n=50)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	52,42 (4,79) 52 [48;55]	61,7 (6,62) 62 [57;66]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,39 (5,26) 28,1 [24,5;31,3]	29,7 (4,07) 30 [26,4;31,6]	0,257

Таблица 6 – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=133)	Кардиоэмболический инсульт (n=50)	
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,248 (5,025) 5,4 [5,1;5,9]	5,83 (1,489) 5,6 [5,0;6,3]	0,645
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,95 (1,27) 5,9 [5,2;6,7]	5,59 (1,67) 5,3 [4,7;6,3]	0,049
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,52 (1,25) 1,13 [0,8;1,74]	1,51 (0,78) 1,37 [0,99;1,75]	0,112
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,76 (0,53) 1,7 [1,36;2,05]	1,55 (0,56) 1,49 [1,09;1,78]	0,004
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,51 (0,82) 2,44 [1,96;3,1]	2,49 (1,09) 2,43 [1,76;3,05]	0,643
Без артериальной гипертензии, n (%)	73 (54,9%)	1 (2,0%)	<0,001
Артериальная гипертензия 1 ст., n (%)	36 (27,1%)	9 (18,0%)	0,204
Артериальная гипертензия 2 ст., n (%)	18 (13,5%)	22 (44,0%)	<0,001
Артериальная гипертензия 3 ст., n (%)	6 (4,5%)	18 (36,0%)	<0,001
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	25 (18,8 %)	24 (48,0 %)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	16 (12,0 %)	12 (24,0 %)	0,045
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	10 (7,5 %)	35 (70,0 %)	<0,001
СД и НТГ, n (%)	8 (6,0 %)	9 (18,0 %)	0,020
Дислипидемия, n (%)	108 (81,2 %)	34 (70,8 %)	0,134
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	103 (78,6 %)	31 (63,3 %)	0,035
Атеросклероз БЦА, n (%)	54 (40,6 %)	35 (70,0 %)	<0,001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	45 (33,8 %)	7 (53,8 %)	0,223
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	96 (72,2 %)	13 (100,0 %)	0,039

**Таблица 6** – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=133)	Кардиоэмболический инсульт (n=50)	
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	4 (3,0 %)	12 (24,0 %)	<0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	2 (1,5 %)	10 (20,0 %)	<0,001
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	20 (15,0 %)	9 (18,4 %)	0,586
Курение (на момент осмотра), n (%)	57 (42,9 %)	18 (36,7 %)	0,457

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

В таблице 7 представлены результаты сравнения факторов риска инсульта и лабораторных и физикальных исследований между группой сравнения и группой пациентов с лакунарным подтипом ИИ. Пациенты с лакунарным инсультом были статистически значимо старше, чем пациенты в группе сравнения (57,76 против 52,42,  $p < 0,001$ ), у них был выше уровень триглицеридов (2,41 против 1,52,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами с ХИМ. Среди факторов риска у пациентов с лакунарным подтипом ИИ по сравнению с пациентами группы сравнения чаще встречались вторая (30,4% против 13,5%,  $p = 0,010$ ) и третья (63,0% против 4,5%,  $p < 0,001$ ) степени артериальной гипертензии, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (32,6% против 6,0%,  $p < 0,001$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (71,7% против 40,6%,  $p < 0,001$ ), предшествующие инфаркты мозга в анамнезе (21,7% против 3,0%,  $p < 0,001$ ), ТИА в анамнезе (13,0% против 1,5%,  $p = 0,004$ ). У пациентов группы сравнения чаще отсутствовала артериальная гипертензия (54,9% против 2,2%,  $p < 0,001$ ) или присутствовала первая степень артериальной гипертензии (27,1% против 4,3%,  $p = 0,001$ ).

**Таблица 7** Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 45 до 74 лет в группе с лакунарным инсультом и в группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=133)	Лакунарный инсульт (n=46)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	52,42 (4,79) 52 [48;55]	57,76 (7,46) 58 [52;63]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,39 (5,26) 28,1 [24,5;31,3]	27,81 (6,58) 28,37 [25,6;31,7]	0,720
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,248 (5,025) 5,4 [5,1;5,9]	6,739 (2,956) 5,7 [5,2;6,5]	0,096
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,95 (1,27) 5,9 [5,2;6,7]	6,25 (1,68) 6,25 [4,8;7,4]	0,267
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,52 (1,25) 1,13 [0,8;1,74]	2,41 (1,87) 2,04 [1,61;2,69]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,76 (0,53) 1,7 [1,36;2,05]	1,69 (0,42) 1,64 [1,42;1,93]	0,630
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,51 (0,82) 2,44 [1,96;3,1]	2,62 (0,89) 2,67 [1,84;3,32]	0,452
Без артериальной гипертензии, n (%)	73 (54,9%)	1 (2,2%)	<0,001
Артериальная гипертензия 1 ст., n (%)	36 (27,1%)	2 (4,3%)	0,001
Артериальная гипертензия 2 ст., n (%)	18 (13,5%)	14 (30,4%)	0,010
Артериальная гипертензия 3 ст., n (%)	6 (4,5%)	29 (63,0%)	<0,001
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	25 (18,8 %)	5 (10,9 %)	0,215
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	16 (12,0 %)	2 (4,3 %)	0,165
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	10 (7,5 %)	2 (4,3 %)	0,733
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	8 (6,0 %)	15 (32,6 %)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	108 (81,2 %)	38 (82,6 %)	0,832

Таблица 7 – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=133)	Лакунарный инсульт (n=46)	
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	103 (78,6 %)	34 (73,9 %)	0,511
Атеросклероз БЦА, n (%)	54 (40,6 %)	33 (71,7 %)	<0,001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	45 (33,8 %)	12 (41,4 %)	0,441
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	96 (72,2 %)	22 (75,9 %)	0,686
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	4 (3,0 %)	10 (21,7 %)	<0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	2 (1,5 %)	6 (13,0%)	0,004
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	20 (15,0 %)	6 (13,6 %)	0,820
Курение (на момент осмотра), n (%)	57 (42,9 %)	18 (40,9 %)	0,821

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИИ – пациенты с ишемическим инсультом; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

В таблице 8 представлены результаты сравнения факторов риска инсульта и лабораторных и физикальных исследований между группой сравнения и группой мужчин с ИИ в возрасте от 45 до 59 лет включительно. Пациенты с ИИ были статистически значимо старше, чем пациенты в группе сравнения (53,04 против 51,42,  $p=0,003$ ), у них был выше уровень триглицеридов (2,22 против 1,41,  $p<0,001$ ) и ниже уровень ЛПВП (1,50 против 1,76,  $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами с ХИМ. Среди факторов риска у пациентов с ИИ по сравнению с пациентами группы сравнения чаще встречались вторая (40,4% против 14,2%,  $p<0,001$ ) и третья (42,4% против 4,2%,  $p<0,001$ ) степени артериальной гипертензии, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (27,3% против 5,0%,  $p<0,001$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (74,7% против

37,5%,  $p < 0,001$ ), предшествующие инфаркты мозга в анамнезе (26,3% против 2,5%,  $p < 0,001$ ), ТИА в анамнезе (24,2% против 0,8%,  $p < 0,001$ ). У пациентов группы сравнения чаще отсутствовала артериальная гипертензия (56,7% против 1,0%,  $p < 0,001$ ).

**Таблица 8** Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 45 до 59 лет в группе с ИИ и в группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=120)	ИИ (n=99)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	51,42 (3,8) 51 [48;55]	53,04 (3,86) 53 [50;56]	0,003
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,07 (4,58) 27,95 [24,5;31,2]	28,96 (3,96) 28,38 [25,6;32,0]	0,610
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,255 (5,261) 5,4 [5,1;5,9]	6,437 (2,763) 5,7 [5,1;6,7]	0,098
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,89 (1,28) 5,8 [5,2;6,6]	6,15 (1,44) 6,3 [5,4;7,1]	0,267
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,41 (1,04) 1,12 [0,81;1,68]	2,22 (1,56) 1,89 [1,47;2,4]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,76 (0,53) 1,71 [1,38;2,05]	1,5 (0,45) 1,42 [1,19;1,69]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,48 (0,8) 2,43 [1,96;2,96]	2,79 (0,84) 2,82 [2,21;3,38]	0,452
Без артериальной гипертензии, n (%)	68 (56,7%)	1 (1,0%)	<0,001
Артериальная гипертензия 1 ст., n (%)	30 (25,0%)	16 (16,2%)	0,110
Артериальная гипертензия 2 ст., n (%)	17 (14,2%)	40 (40,4%)	<0,001
Артериальная гипертензия 3 ст., n (%)	5 (4,2%)	42 (42,4%)	<0,001
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	19 (15,8 %)	14 (14,1 %)	0,728
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	12 (10,0 %)	9 (9,1 %)	0,820
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	10 (8,3 %)	10 (10,1 %)	0,651
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	6 (5,0 %)	27 (27,3 %)	<0,001

Таблица 8 – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=120)	ИИ (n=99)	
Дислипидемия, n (%)	95 (79,2 %)	87 (87,9 %)	0,087
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	92 (78 %)	84 (84,8 %)	0,197
Атеросклероз БЦА, n (%)	45 (37,5 %)	74 (74,7 %)	<0,001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	39 (32,5 %)	14 (41,2 %)	0,347
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	86 (71,7 %)	28 (82,4 %)	0,210
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	3 (2,5 %)	26 (26,3 %)	<0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	1 (0,8 %)	24 (24,2 %)	<0,001
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	19 (15,8 %)	17 (17,5 %)	0,739
Курение (на момент осмотра), n (%)	52 (43,3 %)	53 (54,6 %)	0,098

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИИ – пациенты с ишемическим инсультом; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

В таблице 9 представлены результаты сравнения факторов риска ИИ и лабораторных и физикальных исследований между группой сравнения и группой пациентов с ИИ в возрастной группе от 60 до 74 лет включительно. Пациенты с ИИ были статистически значимо старше, чем пациенты в группе сравнения (65,74 против 61,69,  $p < 0,001$ ). Среди факторов риска у пациентов с ИИ по сравнению с пациентами группы сравнения чаще встречались третья (51,4% против 7,7%,  $p = 0,003$ ) степень артериальной гипертензии, постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (30,4% против 0,0%,  $p = 0,002$ ). У пациентов группы сравнения чаще встречалась дислипидемия по сравнению с пациентами с ИИ (100,0 против 75,5%,  $p = 0,042$ ). Также у пациентов группы сравнения чаще отсутствовала артериальная гипертензия (38,5% против 4,1%,  $p = 0,001$ ) или

присутствовала первая степень артериальной гипертензии (46,2% против 10,1%,  $p=0,002$ ).

**Таблица 9** Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 60 до 74 лет в группе с ИИ и в группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=13)	ИИ (n=148)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	61,69 (2,43) 61 [61;61]	65,74 (4,04) 65 [62;69]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	31,31 (9,25) 29,3 [26,0;33,1]	28,54 (5,78) 28,2 [26,0;31,3]	0,587
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,185 (1,919) 5,5 [5,2;6,2]	6,231 (2,317) 5,7 [5,1;6,3]	0,908
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,45 (1,12) 6,7 [5,4;7,4]	5,74 (1,6) 5,7 [4,6;6,9]	0,121
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,51 (2,29) 1,62 [0,67;3,19]	1,58 (0,8) 1,46 [1,09;1,9]	0,315
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,75 (0,53) 1,67 [1,3;2,19]	1,61 (0,46) 1,61 [1,25;1,91]	0,291
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,79 (0,95) 2,98 [2,25;3,43]	2,47 (0,97) 2,43 [1,71;3,09]	0,248
Без артериальной гипертензии, n (%)	5 (38,5%)	6 (4,1%)	0,001
Артериальная гипертензия 1 ст., n (%)	6 (46,2%)	15 (10,1%)	0,002
Артериальная гипертензия 2 ст., n (%)	1 (7,7%)	51 (34,5%)	0,063
Артериальная гипертензия 3 ст., n (%)	1 (7,7%)	76 (51,4%)	0,003
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	6 (46,2 %)	55 (37,2 %)	0,560
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	4 (30,8 %)	25 (16,9 %)	0,254
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	0 (0,0 %)	45 (30,4 %)	0,020
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	2 (15,4 %)	41 (27,7 %)	0,516
Дислипидемия, n (%)	13 (100,0 %)	108 (75,5 %)	0,042

**Таблица 9** – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=13)	ИИ (n=148)	
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	11 (84,6 %)	93 (63,7 %)	0,222
Атеросклероз БЦА, n (%)	9 (69,2 %)	130 (87,8 %)	0,081
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	6 (46,2 %)	24 (41,4 %)	0,753
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	10 (76,9 %)	48 (82,8 %)	0,694
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	1 (7,7 %)	46 (31,1 %)	0,111
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	1 (7,7 %)	39 (26,4 %)	0,188
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	1 (7,7 %)	25 (17,4 %)	0,696
Курение (на момент осмотра), n (%)	5 (38,5 %)	52 (36,4 %)	>0,999

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИИ – пациенты с ишемическим инсультом; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

### 3.4 Анализ факторов риска развития ИИ у женщин

В таблице 10 представлены результаты сравнения факторов риска инсульта и лабораторных и физикальных исследований в общей выборке пациентов для анализа между группой сравнения и женщинами с ИИ. Женщины с ИИ были статистически значимо старше, чем женщины в группе сравнения (64,15 против 52,25,  $p < 0,001$ ); у них был больше ИМТ (30,91 против 28,36,  $p = 0,014$ ), выше уровень глюкозы крови (6,79 против 5,54,  $p < 0,001$ ), ниже уровень триглицеридов (1,66 против 2,76,  $p < 0,001$ ) и уровень ЛПВП (1,81 против 2,14,  $p < 0,001$ ) по сравнению с женщинами с ХИМ. Среди факторов риска у женщин с ИИ по сравнению с женщинами группы сравнения чаще встречались артериальная гипертензия (92,4% против 39,0%,  $p < 0,001$ ), в частности, вторая (31,0% против

9,5%,  $p < 0,001$ ) и третья (51,7% против 5,0%,  $p < 0,001$ ) степени артериальной гипертензии, ИБС в анамнезе (30,6% против 10,8%,  $p < 0,001$ ), инфаркт миокарда в анамнезе (9,0% против 1,0%,  $p < 0,001$ ), постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (36,6% против 5,9%,  $p < 0,001$ ), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (35,9% против 3,4%,  $p < 0,001$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (68,3% против 28,1%,  $p < 0,001$ ), ИМТ, превышающий 25 (89,3% против 69,5%,  $p = 0,003$ ), предшествующие инфаркты мозга в анамнезе (20,7% против 3,0%,  $p < 0,001$ ), ТИА в анамнезе (17,9% против 2,0%,  $p < 0,001$ ). У женщин группы сравнения чаще выявлялась первая степень артериальной гипертензии (24,5% против 9,7%,  $p < 0,001$ ), гиперхолестеринемия (89,2% против 78,2%,  $p = 0,006$ ); женщины группы сравнения чаще курили (26,1% против 13,3%,  $p = 0,004$ ).

**Таблица 10.** Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин от 45 до 74 лет в группе с ИИ и в группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=203)	ИИ (n=145)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	52,25 (4,8) 52 [48;56]	64,15 (7,77) 65 [59;71]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,36 (5,41) 27,3 [24,2;32,2]	30,91 (6,59) 28,9 [26,55;34,35]	0,014
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,54 (1,231) 5,4 [5;5,8]	6,79 (3,04) 5,7 [5,2;7]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,44 (1,23) 6,4 [5,6;7,1]	6,25 (1,55) 6,2 [5,1;7,2]	0,222
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,76 (20,84) 1,05 [0,75;1,5]	1,66 (0,86) 1,44 [1,06;2,14]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,14 (0,57) 2,06 [1,75;2,39]	1,81 (0,54) 1,7 [1,41;2,1]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,66 (0,75) 2,67 [2,08;3,11]	2,65 (0,83) 2,64 [2,04;3,35]	0,929
Артериальная гипертензия, 1 ст., n (%)	49 (24,5 %)	14 (9,7 %)	<0,001
Артериальная гипертензия, 2 ст., n (%)	19 (9,5 %)	45 (31,0 %)	<0,001

Таблица 10 – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=203)	ИИ (n=145)	
Артериальная гипертензия, 3 ст., n (%)	10 (5,0 %)	75 (51,7 %)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	78 (39,0 %)	134 (92,4 %)	<0,001
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	22 (10,8 %)	44 (30,6 %)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	2 (1,0 %)	13 (9,0 %)	<0,001
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	12 (5,9 %)	53 (36,6 %)	<0,001
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	7 (3,4 %)	52 (35,9 %)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	173 (85,2 %)	118 (83,1 %)	0,593
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	173 (89,2 %)	111 (78,2 %)	0,006
Атеросклероз БЦА, n (%)	57 (28,1 %)	99 (68,3 %)	<0,001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	77 (37,9 %)	24 (42,9 %)	0,503
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	141 (69,5 %)	50 (89,3 %)	0,003
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	6 (3,0 %)	30 (20,7 %)	<0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	4 (2,0 %)	26 (17,9 %)	<0,001
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	3 (1,5 %)	3 (2,1 %)	0,663
Курение (на момент осмотра), n (%)	53 (26,1 %)	19 (13,3 %)	0,004

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИИ – пациенты с ишемическим инсультом; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой

плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

В таблице 11 представлены результаты сравнения факторов риска инсульта и лабораторных и физикальных исследований между группой сравнения и группой женщин с атеротромботическим подтипом ИИ. Женщины с атеротромботическим инсультом были статистически значимо старше, чем пациентки в группе сравнения (62,87 против 52,25,  $p < 0,001$ ), у них были ниже уровни триглицеридов (1,77 против 2,76,  $p < 0,001$ ) и ЛПВП (1,84 против 2,14,  $p = 0,006$ ) по сравнению с женщинами с ХИМ. Среди факторов риска у женщин с атеротромботическим подтипом ИИ по сравнению с пациентками группы сравнения чаще встречались артериальная гипертензия (90,6% против 39,0%,  $p < 0,001$ ), в частности, вторая (28,1% против 9,5%,  $p = 0,006$ ) и третья (50,0% против 5,0%,  $p < 0,001$ ) степени артериальной гипертензии, наличие ИБС (29,0% против 10,8%,  $p = 0,010$ ), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (28,1% против 3,4%,  $p < 0,001$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (87,5% против 28,1%,  $p < 0,001$ ), предшествующие инфаркты мозга в анамнезе (25,0% против 3,0%,  $p < 0,001$ ), ТИА в анамнезе (31,3% против 2,0%,  $p < 0,001$ ).

**Таблица 11** Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин от 45 до 74 лет в группе с атеротромботическим инсультом и в группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=203)	Атеротромботический инсульт (n=32)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	52,25 (4,8) 52 [48;56]	62,87 (7,75) 63,5 [57,5;70]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,36 (5,41) 27,3 [24,2;32,2]	29,36 (6,17) 27,35 [25,7;31]	0,573
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,536 (1,231) 5,4 [5;5,8]	6,431 (2,626) 5,65 [5,2;6,15]	0,056
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,44 (1,23) 6,4 [5,6;7,1]	6,13 (1,42) 6,1 [5,2;7,1]	0,202
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,76 (20,84) 1,05 [0,75;1,5]	1,77 (0,88) 1,54 [1,1;2,38]	<0,001

Таблица 11 – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=203)	Атеротромботический инсульт (n=32)	
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,14 (0,57) 2,06 [1,75;2,39]	1,84 (0,52) 1,76 [1,36;2,2]	0,006
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,66 (0,75) 2,67 [2,08;3,11]	2,75 (0,82) 2,66 [2,11;3,43]	0,559
Артериальная гипертензия, 1 ст., n (%)	49 (24,5 %)	4 (12,5 %)	0,133
Артериальная гипертензия, 2 ст., n (%)	19 (9,5 %)	9 (28,1 %)	0,006
Артериальная гипертензия, 3 ст., n (%)	10 (5,0 %)	16 (50,0 %)	<0,001
Артериальная гипертензия, n(%)	78 (39,0 %)	29 (90,6 %)	<0,001
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	22 (10,8 %)	9 (29,0 %)	0,010
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	2 (1,0 %)	2 (6,3 %)	0,091
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	12 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,379
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	7 (3,4 %)	9 (28,1 %)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	173 (85,2 %)	31 (96,9 %)	0,090
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	173 (89,2 %)	25 (80,6 %)	0,228
Атеросклероз БЦА, n (%)	57 (28,1 %)	28 (87,5 %)	<0,001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	77 (37,9 %)	3 (30,0 %)	0,746
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	141 (69,5 %)	9 (90,0 %)	0,287
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	6 (3,0 %)	8 (25,0 %)	<0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	4 (2,0 %)	10 (31,3 %)	<0,001
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	3 (1,5 %)	2 (6,5 %)	0,132

**Таблица 11** – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=203)	Атеротромботический инсульт (n=32)	
Курение (на момент осмотра), n (%)	53 (26,1 %)	7 (22,6 %)	0,675

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

В таблице 12 представлены результаты сравнения факторов риска инсульта и лабораторных и физикальных исследований между группой сравнения и группой женщин с кардиоэмболическим подтипом ИИ. Женщины с кардиоэмболическим инсультом были статистически значимо старше, чем женщины в группе сравнения (65,8 против 52,3,  $p < 0,001$ ), у них был выше уровень глюкозы крови (6,283 против 5,536,  $p = 0,021$ ) и ниже уровни общего холестерина (5,96 против 6,44,  $p = 0,026$ ), триглицеридов (1,45 против 2,76,  $p = 0,003$ ), ЛПВП (1,76 против 2,14,  $p < 0,001$ ) по сравнению с женщинами группы сравнения. Среди факторов риска у женщин с кардиоэмболическим подтипом ИИ по сравнению с женщинами группы сравнения чаще встречались артериальная гипертензия (92,6% против 39,0%,  $p < 0,001$ ), в частности вторая (44,4% против 9,5%,  $p < 0,001$ ) и третья (42,6% против 5,0%,  $p < 0,001$ ) степени артериальной гипертензии, ИБС (29,6% против 10,8%,  $p = 0,001$ ), инфаркт миокарда в анамнезе (11,1% против 1,0%,  $p = 0,001$ ), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (29,6% против 3,4%,  $p < 0,001$ ), фибрилляция предсердий (87,0% против 5,9%,  $p < 0,001$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (66,7% против 28,1%,  $p < 0,001$ ), ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  (94,7% против 69,5%,  $p = 0,019$ ), предшествующие инфаркты мозга в анамнезе (20,4% против 3,0%,  $p < 0,001$ ), ТИА в анамнезе (14,8% против 2,0%,  $p < 0,001$ ). У женщин группы сравнения чаще выявлялась первая степень

артериальной гипертензии (24,5% против 5,6%,  $p=0,002$ ), чаще встречалась гиперхолестеринемия (89,2% против 77,4%,  $p=0,025$ ); женщины группы сравнения чаще курили (26,1% против 7,5%,  $p=0,004$ ).

**Таблица 12** Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин от 45 до 74 лет в группе с кардиоэмболическим инсультом и в группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=203)	Кардиоэмболический инсульт (n=54)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	52,3 (4,8) 52 [48;56]	65,8 (7,14) 68 [60;72]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,4 (5,41) 27,3 [24,2;32,2]	30,6 (5,87) 28,3 [27,3;31,6]	0,115
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,536 (1,231) 5,4 [5;5,8]	6,283 (2,361) 5,6 [5;6,6]	0,021
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,44 (1,23) 6,4 [5,6;7,1]	5,96 (1,3) 5,9 [5,1;6,9]	0,026
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,76 (20,84) 1,05 [0,75;1,5]	1,45 (0,63) 1,32 [0,98;1,71]	0,003
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,14 (0,57) 2,06 [1,75;2,39]	1,76 (0,51) 1,64 [1,41;2,11]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,66 (0,75) 2,67 [2,08;3,11]	2,55 (0,71) 2,37 [2,04;3,05]	0,342
Артериальная гипертензия, 1 ст., n (%)	49 (24,5 %)	3 (5,6 %)	0,002
Артериальная гипертензия, 2 ст., n (%)	19 (9,5 %)	24 (44,4 %)	<0,001
Артериальная гипертензия, 3 ст., n (%)	10 (5,0 %)	23 (42,6 %)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	78 (39,0 %)	50 (92,6 %)	<0,001
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	22 (10,8 %)	16 (29,6 %)	0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	2 (1,0 %)	6 (11,1 %)	0,001

Таблица 12 - продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=203)	Кардиоэмболический инсульт (n=54)	
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	12 (5,9 %)	47 (87,0 %)	<0,001
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	7 (3,4 %)	16 (29,6 %)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	173 (85,2 %)	42 (79,2 %)	0,291
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	173 (89,2 %)	41 (77,4 %)	0,025
Атеросклероз БЦА, n (%)	57 (28,1 %)	36 (66,7 %)	<0,001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	77 (37,9 %)	7 (36,8 %)	0,925
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	141 (69,5 %)	18 (94,7 %)	0,019
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	6 (3,0 %)	11 (20,4 %)	<0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	4 (2,0 %)	8 (14,8 %)	<0,001
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	3 (1,5 %)	0 (0,0 %)	>0,999
Курение (на момент осмотра), n (%)	53 (26,1 %)	4 (7,5 %)	0,004

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

В таблице 13 представлены результаты сравнения факторов риска инсульта и лабораторных и физикальных исследований между группой сравнения и группой женщин с лакунарным инсультом. Женщины с лакунарным инсультом были статистически значимо старше, чем женщины в группе сравнения (64,4 против 52,3,  $p < 0,001$ ), у них был выше ИМТ (32,6 против 28,4,  $p = 0,020$ ), уровень глюкозы крови (7,878 против 5,536,  $p < 0,001$ ) и ниже уровни триглицеридов (1,83

против 2,76,  $p < 0,001$ ) и ЛПВП (1,92 против 2,14,  $p = 0,041$ ) по сравнению с женщинами с ХИМ. Среди факторов риска у женщин с лакунарным подтипом ИИ по сравнению с женщинами группы сравнения чаще встречались артериальная гипертензия (100,0% против 39,0%,  $p < 0,001$ ), в частности, третья (74,3% против 5,0%,  $p < 0,001$ ) степени артериальной гипертензии, ИБС (31,4% против 10,8%,  $p = 0,003$ ), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (51,4% против 3,4%,  $p < 0,001$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (57,1% против 28,1%,  $p < 0,001$ ), инфаркты мозга в анамнезе (25,7% против 3,0%,  $p < 0,001$ ), ТИА в анамнезе (11,4% против 2,0%,  $p = 0,018$ ). У женщин группы сравнения чаще выявлялась первая степень артериальной гипертензии (24,5% против 5,7%,  $p = 0,013$ ).

**Таблица 13** Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин от 45 до 74 лет в группе с лакунарным инсультом и в группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=203)	Лакунарный инсульт (n=35)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	52,3 (4,8) 52 [48;56]	64,4 (7,2) 65 [60;71]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,36 (5,41) 27,3 [24,2;32,2]	32,6 (7,42) 31,2 [26,6;40,2]	0,020
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,536 (1,231) 5,4 [5;5,8]	7,878 (4,267) 6,1 [5,3;8,2]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,44 (1,23) 6,4 [5,6;7,1]	6,76 (1,86) 7,1 [5,2;7,8]	0,242
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,76 (20,84) 1,05 [0,75;1,5]	1,83 (0,91) 1,72 [1,2;2,41]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,14 (0,57) 2,06 [1,75;2,39]	1,92 (0,58) 1,89 [1,55;2,1]	0,041
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,66 (0,75) 2,67 [2,08;3,11]	2,77 (0,99) 3 [1,87;3,46]	0,530
Артериальная гипертензия, 1 ст., n (%)	49 (24,5 %)	2 (5,7 %)	0,013
Артериальная гипертензия, 2 ст., n (%)	19 (9,5 %)	7 (20,0 %)	0,080

Таблица 13 – продолжение

	Группы		р
	ХИМ (n=203)	Лакунарный инсульт (n=35)	
Артериальная гипертензия, 3 ст., n (%)	10 (5,0 %)	26 (74,3 %)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	78 (39,0 %)	35 (100,0 %)	<0,001
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	22 (10,8 %)	11 (31,4 %)	0,003
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	2 (1,0 %)	1 (2,9 %)	0,381
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	12 (5,9 %)	1 (2,9 %)	0,698
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	7 (3,4 %)	18 (51,4 %)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	173 (85,2 %)	28 (80,0 %)	0,431
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	173 (89,2 %)	28 (80,0 %)	0,158
Атеросклероз БЦА, n (%)	57 (28,1 %)	20 (57,1 %)	0,001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	77 (37,9 %)	10 (52,6 %)	0,209
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	141 (69,5 %)	17 (89,5 %)	0,065
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	6 (3,0 %)	9 (25,7 %)	<0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	4 (2,0 %)	4 (11,4 %)	0,018
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	3 (1,5 %)	0 (0,0 %)	>0,999
Курение (на момент осмотра), n (%)	53 (26,1 %)	4 (11,4 %)	0,060

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее

значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

В таблице 14 представлены результаты сравнения факторов риска инсульта и лабораторных и физикальных исследований между группой сравнения и группой женщин с ИИ в возрасте от 45 до 59 лет. Женщины с ишемическим инсультом были статистически значимо старше, чем женщины в группе сравнения (54,2 против 51,4,  $p < 0,001$ ), у них были ниже уровни триглицеридов (1,62 против 2,88,  $p = 0,001$ ) и ЛПВП (1,69 против 2,14,  $p < 0,001$ ) по сравнению с женщинами группы сравнения. Среди факторов риска у женщин с ИИ по сравнению с пациентками группы сравнения чаще встречались артериальная гипертензия (78,0% против 35,5%,  $p < 0,001$ ), в частности, вторая (22,0% против 7,1%,  $p = 0,008$ ) и третья (36,6% против 3,3%,  $p < 0,001$ ) степени артериальной гипертензии, пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий (22,0% против 5,9%,  $p = 0,003$ ), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (24,4% против 3,8%,  $p < 0,001$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий (58,5% против 26,9%,  $p < 0,001$ ), инфаркты мозга в анамнезе (22,0% против 3,2%,  $p < 0,001$ ), ТИА в анамнезе (31,7% против 1,6%,  $p < 0,001$ ). У пациенток группы сравнения чаще встречалась гиперхолестеринемия (88,1% против 66,7%,  $p = 0,001$ ).

**Таблица 14** Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин в возрасте от 45 до 59 лет в группе с ИИ и в группе сравнения

	Группа		p
	ХИМ (n=186)	ИИ (n=41)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	51,4 (4,04) 51,5 [48;55]	54,24 (4,52) 56 [52;58]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	28,3 (5,48) 27,3 [24,1;32]	29,74 (6,44) 28,2 [25,8;31,65]	0,457
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,516 (1,278) 5,3 [5;5,8]	6,165 (2,742) 5,4 [5,05;6,1]	0,289
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	6,35 (1,21) 6,3 [5,5;7]	5,87 (1,33) 5,9 [4,6;7]	0,077
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,88 (21,81) 1,02 [0,74;1,43]	1,62 (0,83) 1,37 [1,03;2,36]	0,001

Таблица 14 – продолжение

	Группа		p
	ХИМ (n=186)	ИИ (n=41)	
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,14 (0,57) 2,07 [1,75;2,46]	1,69 (0,37) 1,67 [1,36;1,88]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,59 (0,72) 2,6 [2,04;2,99]	2,67 (0,86) 2,69 [1,98;3,55]	0,612
Артериальная гипертензия, 1 ст., n (%)	46 (25,1 %)	8 (19,5 %)	0,447
Артериальная гипертензия, 2 ст., n (%)	13 (7,1 %)	9 (22,0 %)	0,008
Артериальная гипертензия, 3 ст., n (%)	6 (3,3 %)	15 (36,6 %)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	65 (35,5 %)	32 (78,0 %)	<0,001
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	15 (8,1 %)	5 (12,2 %)	0,372
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ. ЭхоКГ), n (%)	1 (0,5 %)	2 (4,9 %)	0,085
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная формы), n (%)	11 (5,9 %)	9 (22,0 %)	0,003
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	7 (3,8 %)	10 (24,4 %)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	156 (83,9 %)	32 (82,1 %)	0,780
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	156 (88,1 %)	26 (66,7 %)	0,001
Атеросклероз БЦА, n (%)	50 (26,9 %)	24 (58,5 %)	<0,001
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	70 (37,6 %)	5 (31,3 %)	0,612
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	126 (67,7 %)	14 (87,5 %)	0,156
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	6 (3,2 %)	9 (22,0 %)	<0,001
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	3 (1,6 %)	13 (31,7 %)	<0,001
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	3 (1,6 %)	2 (4,9 %)	0,222
Курение (на момент осмотра), n (%)	51 (27,4 %)	8 (19,5 %)	0,296

Примечание: ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИИ – пациенты с ишемическим инсультом; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ –

индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

В таблице 15 представлены результаты сравнения факторов риска инсульта и лабораторных и физикальных исследований между группой сравнения и группой женщин с ИИ в возрасте от 60 до 74 лет. Женщины с ишемическим инсультом были статистически значимо старше, чем женщины в группе сравнения (68,06 против 61,53,  $p < 0,001$ ), у них были ниже уровни общего холестерина (6,40 против 7,37,  $p = 0,006$ ) и ЛПНП (2,65 против 3,35,  $p = 0,002$ ) по сравнению с женщинами группы сравнения. Среди факторов риска у женщин с ИИ по сравнению с женщинами группы сравнения чаще встречались артериальная гипертензия (98,1% против 76,5%,  $p = 0,003$ ), в частности, третья (57,7% против 23,5%,  $p = 0,009$ ) степени артериальной гипертензии, пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий (42,3% против 5,9%,  $p = 0,004$ ), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (40,4% против 0,0%,  $p = 0,001$ ), атеросклероз брахиоцефальных артерий головы (72,1% против 41,2%,  $p = 0,011$ ), предшествующие инфаркты мозга в анамнезе (20,2% против 0,0%,  $p = 0,041$ ).

**Таблица 15** Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин от 60 до 74 лет в группе с ИИ и в группе сравнения

	Группы		p
	ХИМ (n=17)	ИИ (n=104)	
Возраст, годы M(SD), Me[Q1;Q3]	61,53 (1,59) 61 [60;62]	68,06 (4,7) 69 [64;73]	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> M(SD), Me[Q1;Q3]	29,11 (4,64) 29,7 [25,7;32,7]	31,38 (6,67) 29,52 [26,85;35,35]	0,316
Глюкоза, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	5,749 (0,521) 5,8 [5,1;6]	7,032 (3,127) 5,9 [5,3;7,5]	0,331
Общий холестерин, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	7,37 (1,04) 7,6 [6,7;8,1]	6,4 (1,61) 6,3 [5,3;7,5]	0,006
Триглицериды, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	1,52 (0,61) 1,46 [1,08;1,99]	1,68 (0,87) 1,47 [1,06;2,14]	0,830

Таблица 15 – продолжение

	Группы		p
	ХИМ (n=17)	ИИ (n=104)	
ЛПВП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	2,09 (0,55) 1,95 [1,73;2,31]	1,86 (0,59) 1,75 [1,43;2,17]	0,087
ЛПНП, ммоль/л M(SD), Me[Q1;Q3]	3,35 (0,76) 3,35 [2,96;4,1]	2,65 (0,82) 2,63 [2,04;3,35]	0,002
Артериальная гипертензия, 1 ст., n (%)	3 (17,6 %)	6 (5,8 %)	0,113
Артериальная гипертензия, 2 ст., n (%)	6 (35,3 %)	36 (34,6 %)	0,957
Артериальная гипертензия, 3 ст., n (%)	4 (23,5 %)	60 (57,7 %)	0,009
Артериальная гипертензия, n (%)	13 (76,5 %)	102 (98,1 %)	0,003
ИБС (анамнестически и по данным осмотра и инструментальных методов исследования), n (%)	7 (41,2 %)	39 (37,9 %)	0,795
Инфаркт миокарда в анамнезе (анамнестически и по данным ЭКГ, ЭхоКГ), n (%)	1 (5,9 %)	11 (10,6 %)	>0,999
Фибрилляция предсердий (пароксизмальная, постоянная), n (%)	1 (5,9 %)	44 (42,3 %)	0,004
Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	0 (0,0 %)	42 (40,4 %)	0,001
Дислипидемия, n (%)	17 (100,0 %)	86 (83,5 %)	0,126
Гиперхолестеринемия (ОХ $\geq$ 5 ммоль/л), n (%)	17 (100,0 %)	85 (82,5 %)	0,072
Атеросклероз БЦА, n (%)	7 (41,2 %)	75 (72,1 %)	0,011
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	7 (41,2 %)	19 (47,5 %)	0,661
ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	15 (88,2 %)	36 (90 %)	>0,999
Инфаркты мозга в анамнезе, n (%)	0 (0,0 %)	21 (20,2 %)	0,041
Транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	1 (5,9 %)	13 (12,5 %)	0,689
Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра), n (%)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	>0,999
Курение (на момент осмотра), n (%)	2 (11,8 %)	11 (10,8 %)	>0,999

*Примечание:* ХИМ – пациенты с умеренными когнитивными нарушениями; ИИ – пациенты с ишемическим инсультом; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОХ – общий холестерин; БЦА – брахиоцефальные артерии; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой

плотности; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль (25-й процентиль); Q2 – третий квартиль (75-й процентиль).

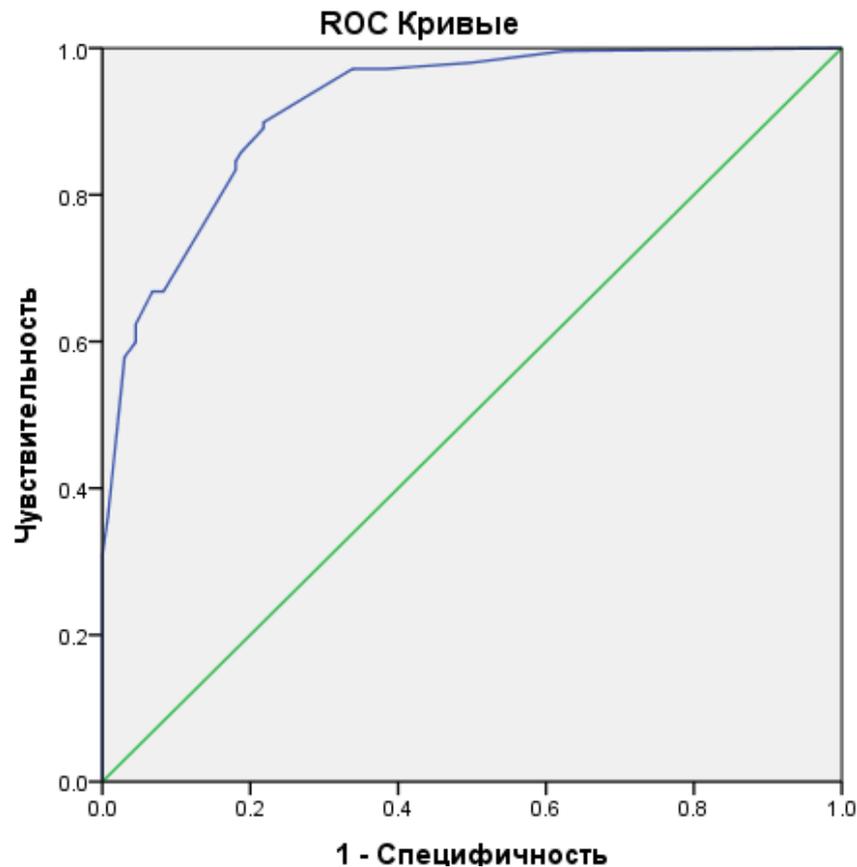
### 3.5 Многофакторные модели развития ИИ у мужчин

При построении многофакторной регрессионной модели развития ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание фибрилляции предсердий, атеросклероза БЦА, ТИА в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие фибрилляции предсердий увеличивало риск развития инсульта в 5,126 (95% ДИ для ОШ [1,85 – 14,208],  $p=0,002$ ), наличие атеросклероза БЦА - в 3,571 (95% ДИ для ОШ [1,792 – 7,114],  $p<0,001$ ), наличие ТИА в анамнезе - в 12,192 (95% ДИ для ОШ [2,635 – 56,423],  $p=0,001$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало риск развития ИИ в 4,688 (95% ДИ для ОШ [3,303 – 6,654],  $p<0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,921 [0,893 – 0,948],  $p<0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 46,0% составили 89,9% и 78,2% (индекс Йодена = 0,681). Результаты представлены в таблице 16 и на рисунке 1.

**Таблица 16** Многофакторная модель развития ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Мужчины, 45-74 лет	Фибрилляция предсердий	5,126 [1,85 - 14,208]	0,002	84,7
	Атеросклероз БЦА	3,571 [1,792 - 7,114]	<0,001	
	Транзиторные ишемические атаки в анамнезе	12,192 [2,635 - 56,423]	0,001	
	АГ, степень	4,688 [3,303 - 6,654]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; БЦА – брахиоцефальные артерии; АГ – артериальная гипертензия



**Рисунок 1** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет

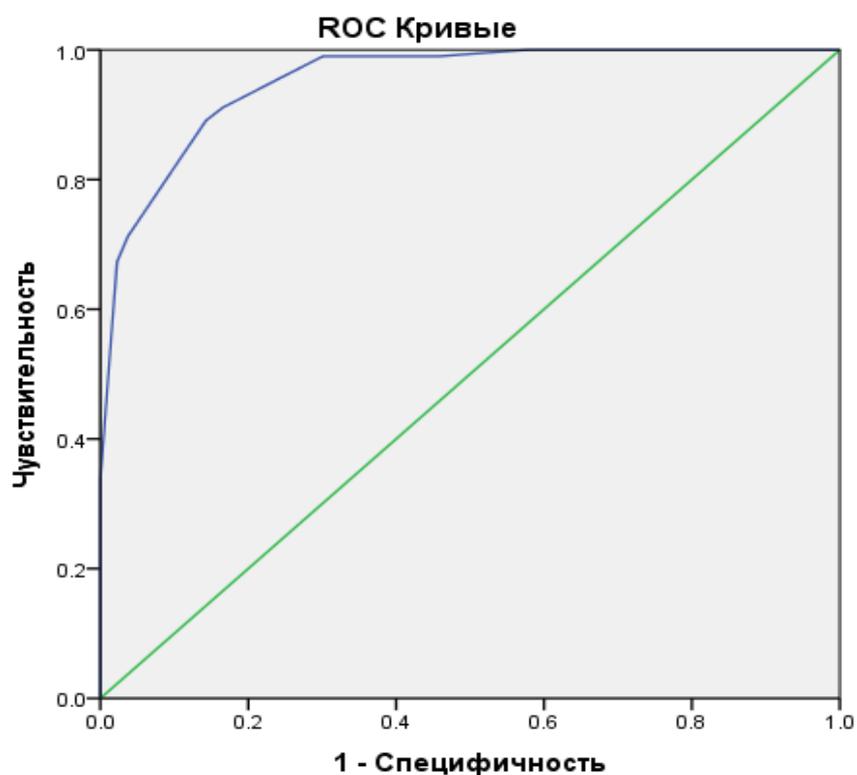
При построении многофакторной регрессионной модели развития атеротромботического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание атеросклероза брахиоцефальных артерий, ТИА в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий увеличивало риск развития атеротромботического инсульта в 13,216 (95% ДИ для ОШ [3,092 – 56,493],  $p < 0,001$ ), наличие ТИА в анамнезе - в 14,222 (95% ДИ для ОШ [2,911 – 69,497],  $p = 0,001$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало риск развития атеротромботического инсульта в 5,755 (95% ДИ для ОШ [3,326 – 9,958],  $p < 0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,952 [0,929 – 0,976],  $p < 0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности

развития события 51,0% составили 89,1% и 85,7% (индекс Йодена = 0,748).  
Результаты представлены в таблице 17 и на рисунке 2.

**Таблица 17** Многофакторная модель развития атеротромботического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Мужчины 45-74 лет с атеротромботическим инсультом	Атеросклероз БЦА	13,216 [3,092 - 56,493]	<0,001	86,7
	Транзиторные ишемические атаки в анамнезе	14,222 [2,911 - 69,497]	0,001	
	АГ, степень	5,755 [3,326 - 9,958]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; БЦА – брахиоцефальные артерии; АГ – артериальная гипертензия



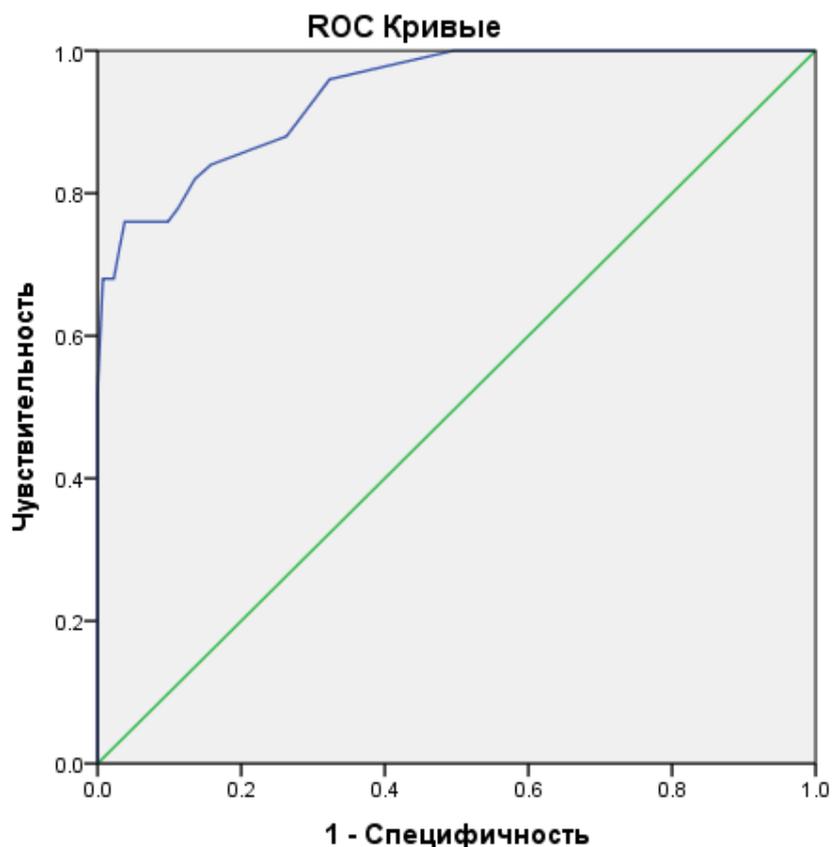
**Рисунок 2** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития атеротромботического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет

При построении многофакторной регрессионной модели развития кардиоэмболического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание ИБС, фибрилляции предсердий, ТИА в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие ИБС увеличивало риск развития кардиоэмболического инсульта в 3,310 раза (95% ДИ для ОШ [1,078 – 10,165],  $p=0,037$ ), наличие фибрилляции предсердий - в 20,448 раза (95% ДИ для ОШ [6,554 – 63,8],  $p<0,001$ ), наличие ТИА в анамнезе - в 14,41 раза (95% ДИ для ОШ [1,521 – 136,527],  $p=0,020$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало риск развития кардиоэмболического инсульта в 4,027 раз (95% ДИ для ОШ [2,292 – 7,073],  $p<0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,939 [0,903- 0,974],  $p<0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 45,0% составили 76,0% и 96,2% (индекс Йодена = 0,722). Результаты представлены в таблице 18 и на рисунке 3.

**Таблица 18** Многофакторная модель развития кардиоэмболического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Мужчины 45-74 лет с кардиоэмболическим инсультом	ИБС	3,31 [1,078 - 10,165]	0,037	90,2
	Фибрилляция предсердий	20,448 [6,554 - 63,8]	<0,001	
	Транзиторные ишемические атаки в анамнезе	14,41 [1,521 - 136,527]	0,020	
	АГ, степень	4,026 [2,292 - 7,073]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия



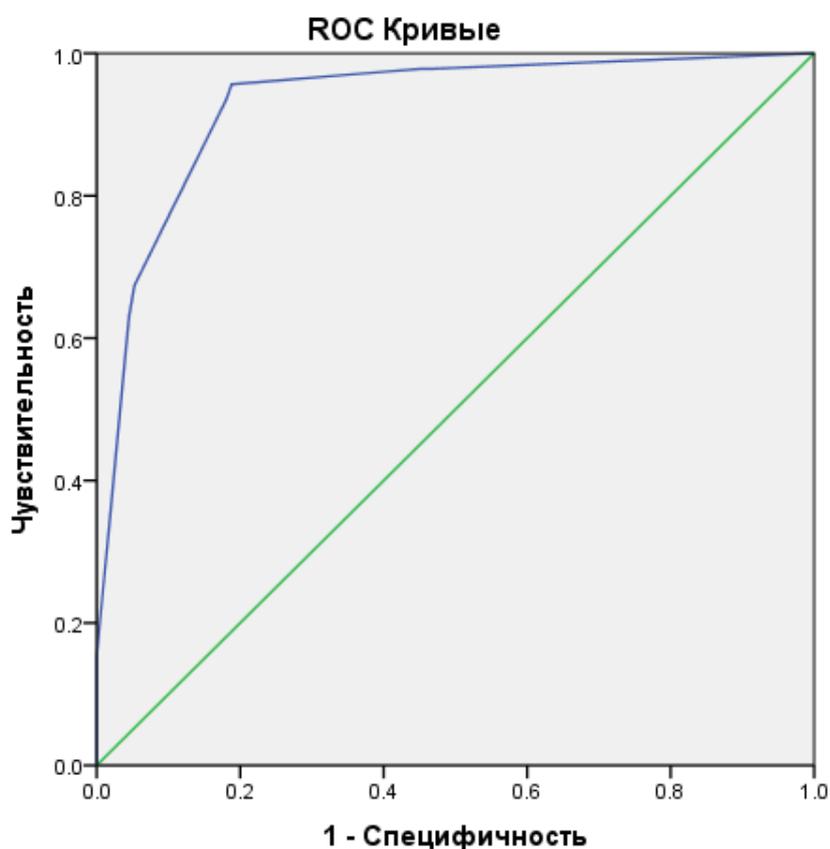
**Рисунок 3** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития кардиоэмболического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет

При построении многофакторной регрессионной модели развития лакунарного инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание инфарктов мозга в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие инфаркта мозга в анамнезе увеличивало риск развития лакунарного инсульта в 7,183 (95% ДИ для ОШ [1,118 – 46,137],  $p=0,038$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало риск развития лакунарного инсульта в 7,637 (95% ДИ для ОШ [4,092 – 14,251],  $p<0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,930 [0,887- 0,972],  $p<0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 20,3% составили 95,7% и 81,2% (индекс Йодена = 0,812). Результаты представлены в таблице 19 и на рисунке 4.

**Таблица 19** Многофакторная модель развития лакунарного инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Мужчины 45-74 лет с лакунарным инсультом	Инфаркты мозга в анамнезе	7,183 [1,118 - 46,137]	0,038	87,4
	АГ, степень	7,637 [4,092 - 14,251]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия



**Рисунок 4** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития лакунарного инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет

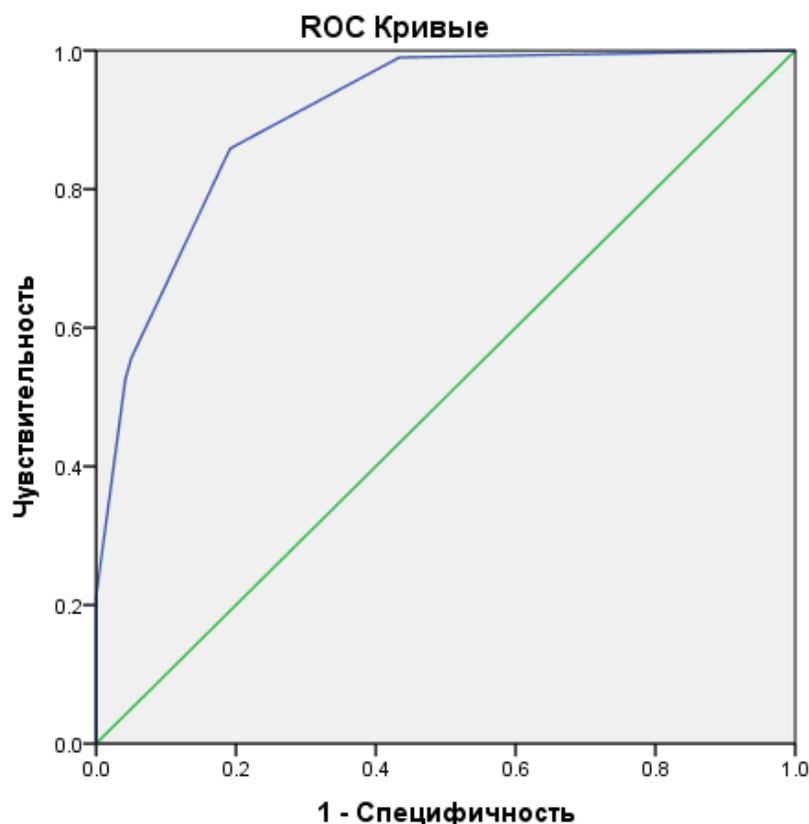
При построении многофакторной регрессионной модели развития ИИ у мужчин в возрастной группе от 45 до 59 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание ТИА в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие ТИА в анамнезе увеличивало риск развития ИИ в 18,283 (95% ДИ для ОШ [2,214 – 150,984],

$p=0,007$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало риск развития ИИ в 45,611 (95% ДИ для ОШ [3,571 – 8,816],  $p<0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,907 [0,870- 0,945],  $p<0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 42,8% составили 85,9% и 80,8% (индекс Йодена = 0,667). Результаты представлены в таблице 20 и на рисунке 5.

**Таблица 20** Многофакторная модель развития ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 59 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Мужчины, 45 - 59 лет	Транзиторные ишемические атаки в анамнезе	18,283 [2,214 - 150,984]	0,007	82,8
	АГ, степень	5,611 [3,571 - 8,816]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия



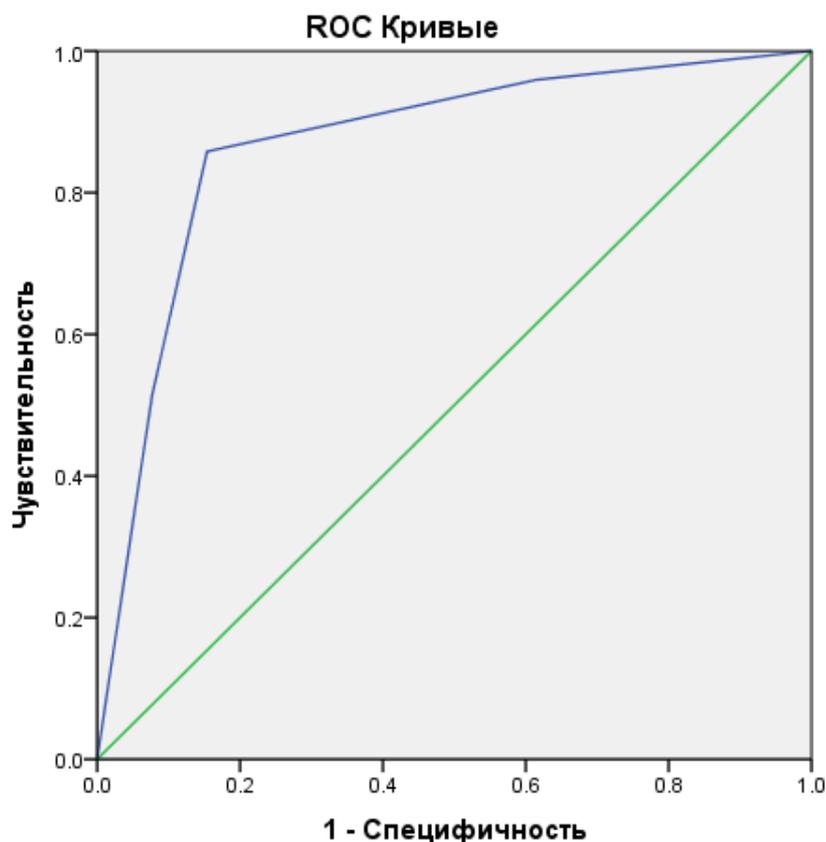
**Рисунок 5** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 59 лет

При построении многофакторной регрессионной модели развития ИИ у мужчин в возрастной группе от 60 до 74 лет было показано, что наиболее значимым фактором риска является высокая степень артериальной гипертензии. Так, увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало риск развития ИИ в 4,890 (95% ДИ для ОШ [2,430 – 9,839],  $p < 0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,869 [0,756 – 0,981],  $p < 0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по вероятности развития события 88,2% составили 85,8% и 84,6% (индекс Йодена = 0,704). Результаты представлены в таблице 21 и на рисунке 6. В силу малого количества пациентов данной возрастной категории в группе сравнения возникают проблемы с ограничением количества факторов для внесения в модель и необходимостью выбирать довольно высокий порог классификации для достижения приемлемых чувствительности и специфичности модели. Необходимо дальнейшее изучение факторов риска развития ИИ у мужчин пожилого возраста.

**Таблица 21** Многофакторная модель развития ИИ у мужчин в возрасте от 60 до 74 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Мужчины, 60 - 74 лет	АГ, степень	4,890 [2,430 - 9,839]	<0,001	91,3

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия



**Рисунок 6** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у мужчин в возрасте от 60 до 74 лет

### 3.6 Многофакторные модели развития ИИ у женщин

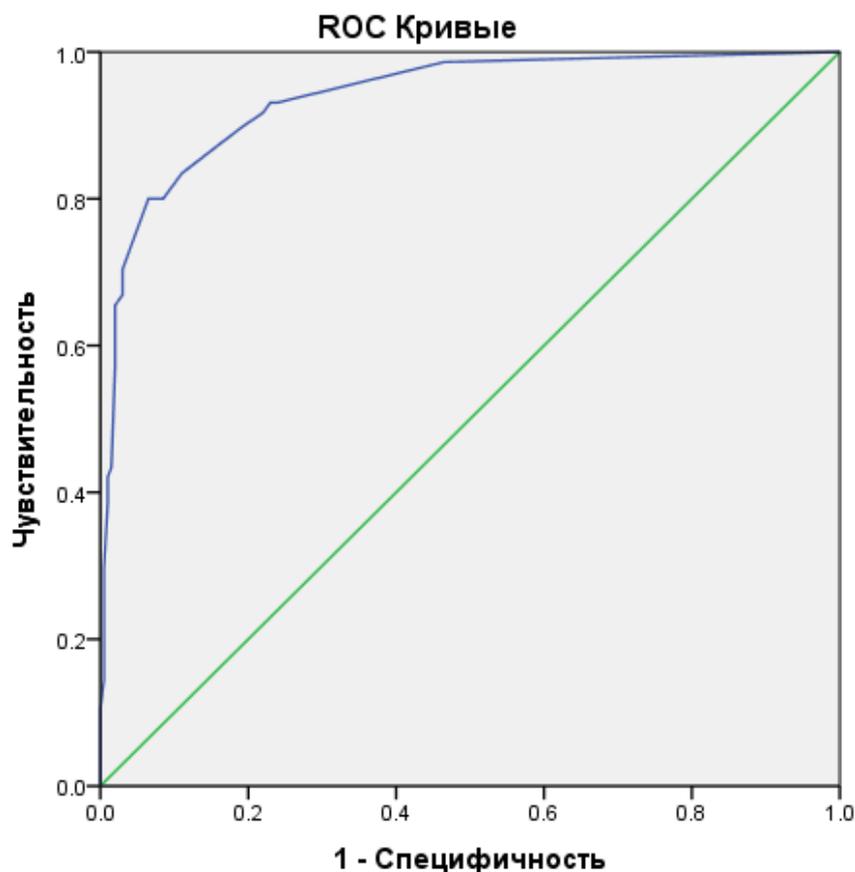
При построении многофакторной регрессионной модели развития ИИ у женщин в возрасте от 45 до 74 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание фибрилляции предсердий, сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе, инфарктов мозга в анамнезе, ТИА в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие фибрилляции предсердий увеличивало риск развития инсульта в 8,97 (95% ДИ для ОШ [3,332 – 24,148],  $p < 0,001$ ), наличие сахарного диабета - в 5,074 (95% ДИ для ОШ [1,768 – 14,561],  $p = 0,003$ ), наличие инфарктов мозга в анамнезе - в 6,857 (95% ДИ для ОШ [1,825 – 25,762],  $p = 0,004$ ), наличие ТИА в анамнезе - в 24,818 (95% ДИ для ОШ [5,754 – 107,048],  $p < 0,001$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало риск развития ИИ в 4,067

(95% ДИ для ОШ [2,89 – 5,723],  $p < 0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,938 [0,913 – 0,963],  $p < 0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 65,2% составили 80,0% и 93,5% (индекс Йодена = 0,735). Результаты представлены в таблице 22 и на рисунке 7.

**Таблица 22** Многофакторная модель развития ИИ у женщин в возрасте от 45 до 74 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Женщины, 45-74 лет	Фибрилляция предсердий	8,97 [3,332 - 24,148]	<0,001	86,3
	Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	5,074 [1,768 - 14,561]	0,003	
	Инфаркты мозга в анамнезе	6,857 [1,825 - 25,762]	0,004	
	Транзиторные ишемические атаки в анамнезе	24,818 [5,754 - 107,048]	<0,001	
	АГ, степень	4,067 [2,89 - 5,723]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия



**Рисунок 7** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у женщин в возрасте от 45 до 74 лет

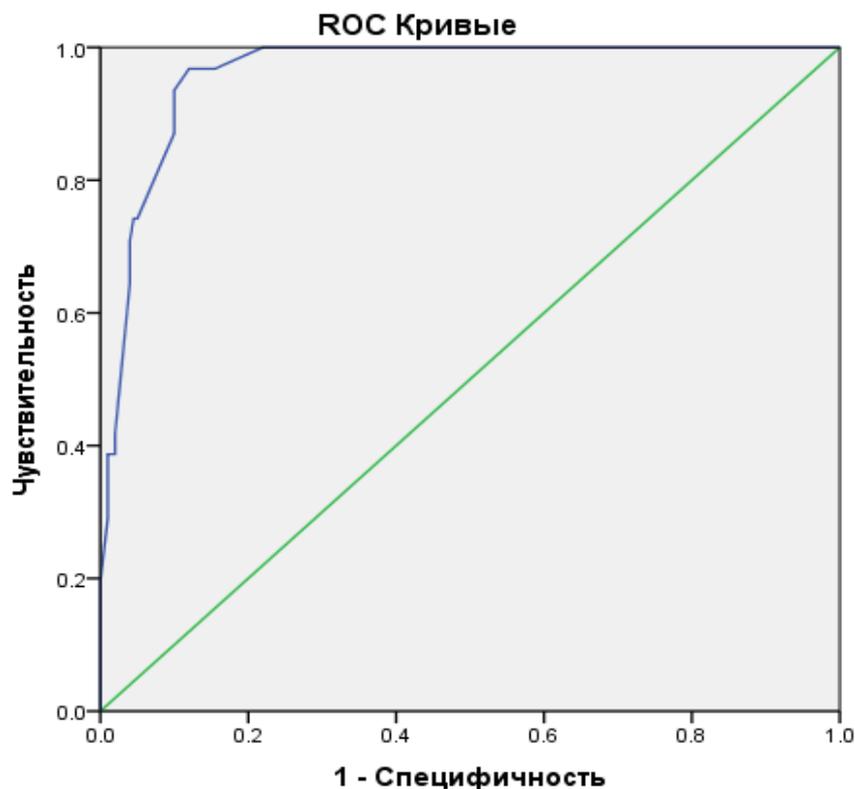
При построении многофакторной регрессионной модели развития атеротромботического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе, атеросклероза брахиоцефальных артерий, наличие ТИА в анамнезе, злоупотребление алкоголем в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе увеличивало шанс развития атеротромботического инсульта в 5,961 (95,0% ДИ для ОШ [1,102 – 32,257],  $p=0,038$ ), наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий - в 7,187 (95% ДИ для ОШ [1,827 – 28,273],  $p=0,005$ ), наличие ТИА в анамнезе - в 61,442 (95% ДИ для ОШ [7,673 – 491,998],  $p<0,001$ ), злоупотребление алкоголем - в 49,382 (95% ДИ для ОШ [4,557 – 535,121],  $p=0,001$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу

повышало шанс развития ИИ по атеротромботическому подтипу в 4,445 (95% ДИ для ОШ [2,331 – 8,476],  $p < 0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,961 [0,938- 0,985],  $p < 0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 14,5% составили 96,8% и 88,0% (индекс Йодена = 0,848). Результаты представлены в таблице 23 и на рисунке 8.

**Таблица 23** Многофакторная модель развития атеротромботического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Женщины 45-74 лет с атеротромботическим инсультом	Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	5,961 [1,102 - 32,257]	0,038	91,8
	Атеросклероз БЦА	7,187 [1,827 - 28,273]	0,005	
	Транзиторные ишемические атаки в анамнезе	61,442 [7,673 - 491,998]	<0,001	
	Злоупотребление алкоголем (на момент осмотра)	49,382 [4,557 - 535,121]	0,001	
	АГ, степень	4,445 [2,331 - 8,476]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; БЦА – брахиоцефальные артерии; АГ – артериальная гипертензия



**Рисунок 8** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития атеротромботического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет

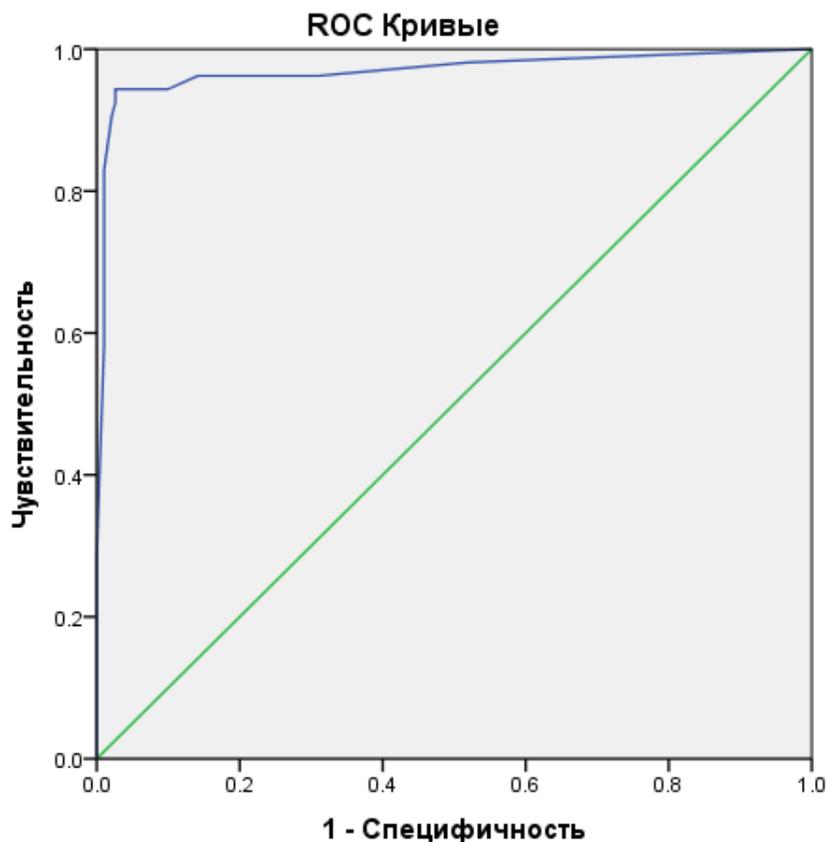
При построении многофакторной регрессионной модели развития кардиоэмболического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий, гиперхолестеринемии, ТИА в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие инфаркта миокарда в анамнезе увеличивало риск развития кардиоэмболического инсульта в 118,025 (95% ДИ для ОШ [5,21 – 2673,796],  $p=0,003$ ), наличие фибрилляции предсердий - в 108,493 (95% ДИ для ОШ [24,312 – 484,159],  $p<0,001$ ), наличие ТИА в анамнезе - в 71,558 (95% ДИ для ОШ [7,945 – 644,535],  $p<0,001$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало шанс развития кардиоэмболического инсульта в 3,957 (95% ДИ для ОШ [2,069 – 7,566],  $p<0,001$ ). При этом, наличие гиперхолестеринемии (общий холестерин  $> 5$  ммоль/л) снижало риск развития кардиоэмболического инсульта у женщин в 0,159 (95% ДИ для ОШ [0,027 –

0,938],  $p=0,042$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,969 [0,936- 1,000],  $p<0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 48,7% составили 94,3% и 97,4% (индекс Йодена = 0,917). Результаты представлены в таблице 24 и на рисунке 9.

**Таблица 24** Многофакторная модель развития кардиоэмболического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Женщины 45-74 лет с кардиоэмболическим инсультом	Инфаркт миокарда в анамнезе	118,025 [5,21 - 2673,796]	0,003	96,3
	Фибрилляция предсердий	108,493 [24,312 - 484,159]	<0,001	
	Гиперхолестеринемия	0,159 [0,027 - 0,938]	0,042	
	Транзиторные ишемические атаки в анамнезе	71,558 [7,945 - 644,535]	<0,001	
	АГ, степень	3,957 [2,069 - 7,566]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; БЦА – брахиоцефальные артерии; АГ – артериальная гипертензия



**Рисунок 9** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития кардиоэмболического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет

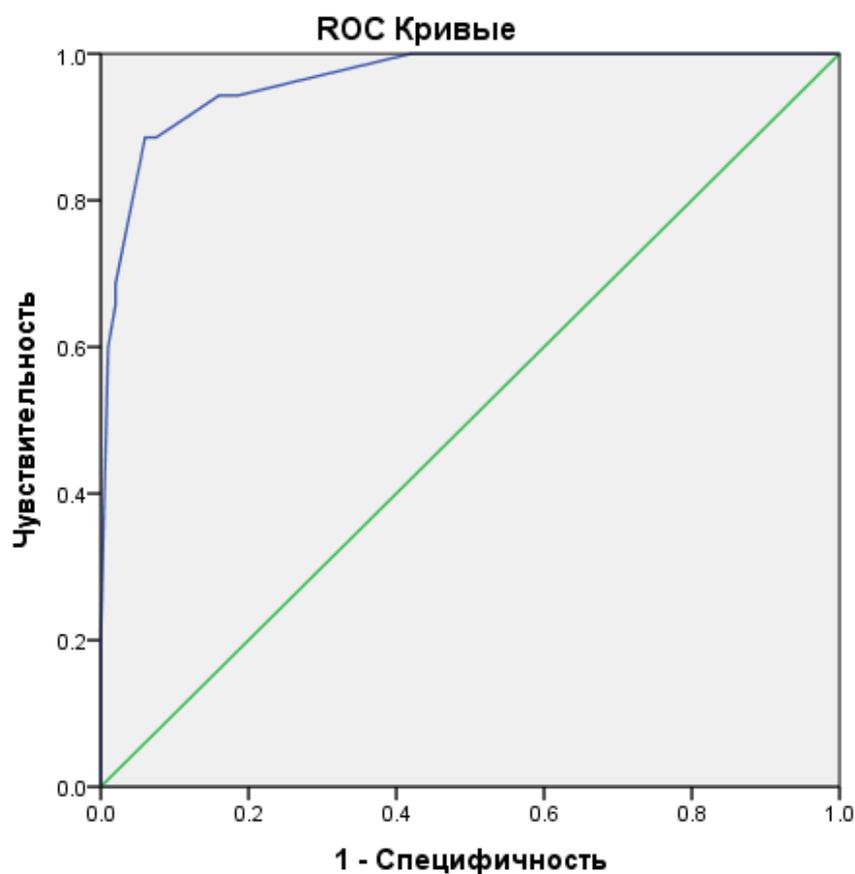
При построении многофакторной регрессионной модели развития лакунарного инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе, инфарктов мозга в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе увеличивало риск развития лакунарного инсульта в 8,324 (95% ДИ для ОШ [1,923 – 36,041],  $p=0,005$ ), наличие инфарктов мозга в анамнезе – в 8,99 (95% ДИ для ОШ [1,772 – 45,598],  $p=0,008$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало риск развития лакунарного инсульта в 7,139 (95% ДИ для ОШ [3,491 – 14,599],  $p<0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,965 [0,937- 0,992],  $p<0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности

развития события 33,4% составили 88,6% и 94,0% (индекс Йодена = 0,826). Результаты представлены в таблице 25 и на рисунке 10.

**Таблица 25** Многофакторная модель развития лакунарного инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Женщины, 45-74 лет с лакунарным инсультом	Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе	8,324 [1,923 - 36,041]	0,005	93,4
	Инфаркты мозга в анамнезе	8,99 [1,772 - 45,598]	0,008	
	АГ, степень	7,139 [3,491 - 14,599]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия



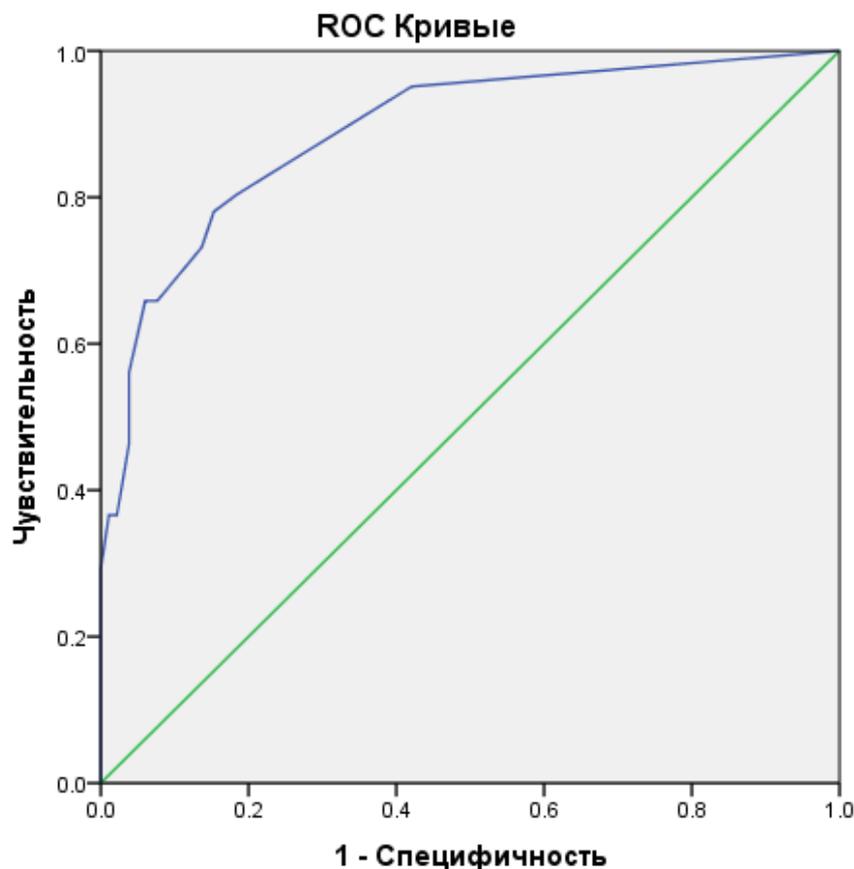
**Рисунок 10** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития лакунарного инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет

При построении многофакторной регрессионной модели развития ишемического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 59 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание фибрилляции предсердий (постоянной и пароксизмальной форм), инфарктов мозга в анамнезе, ТИА в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие фибрилляции предсердий увеличивало риск развития ИИ в 4,991 раза (95% ДИ для ОШ [1,381 – 18,043],  $p=0,014$ ), наличие инфарктов мозга в анамнезе – в 5,97 раз (95% ДИ для ОШ [1,191 – 29,932],  $p=0,030$ ), наличие ТИА в анамнезе – в 51,705 раз (95% ДИ для ОШ [10,237 – 261,142],  $p<0,001$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало риск развития ишемического инсульта в 3,122 (95% ДИ для ОШ [1,984 – 4,914],  $p<0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,890 [0,832 – 0,948],  $p<0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 14,1% составили 78,0% и 84,7% (индекс Йодена = 0,627). Результаты представлены в таблице 26 и на рисунке 11.

**Таблица 26** Многофакторная модель развития ИИ у женщин в возрасте от 45 до 59 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Женщины, 45-59 лет	Фибрилляция предсердий	4,991 [1,381 - 18,043]	0,014	88,7
	Инфаркты мозга в анамнезе	5,97 [1,191 - 29,932]	0,030	
	Транзиторные ишемические атаки в анамнезе	51,705 [10,237 - 261,142]	<0,001	
	АГ, степень	3,122 [1,984 - 4,914]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия



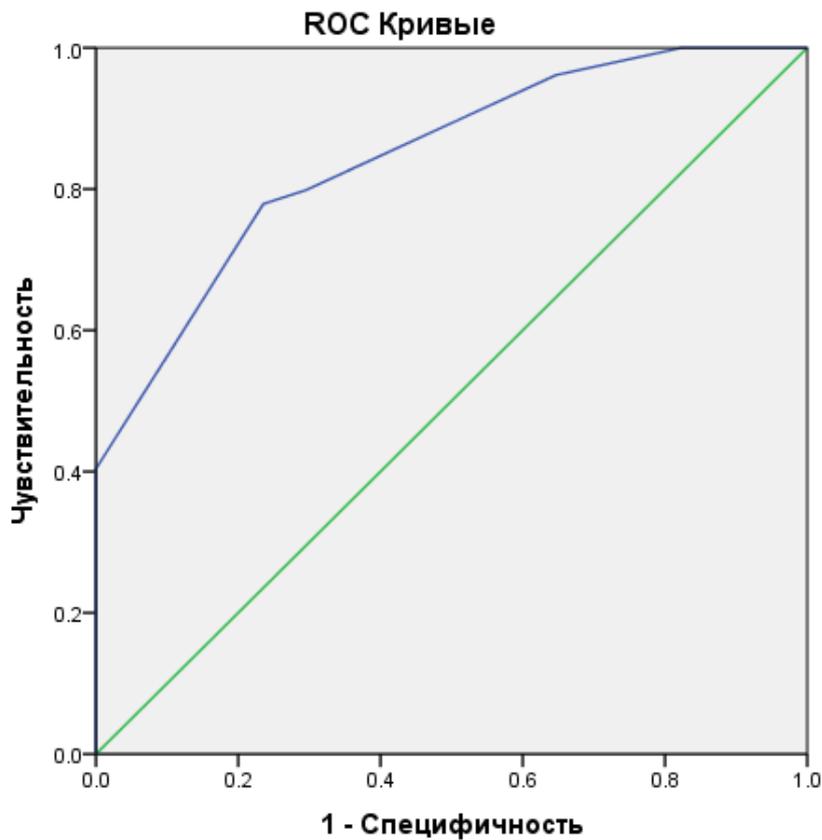
**Рисунок 11** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у женщин в возрасте от 45 до 59 лет

При построении многофакторной регрессионной модели развития ишемического инсульта у женщин в возрасте от 60 до 74 лет было показано, что наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание фибрилляции предсердий (постоянной и пароксизмальной форм) и высокой степени артериальной гипертензии. Так, наличие фибрилляции предсердий увеличивало шанс развития ИИ в 24,408 раза (95% ДИ для ОШ [2,383 – 249,983],  $p=0,007$ ), каждое увеличение степени артериальной гипертензии на одну единицу повышало риск развития ишемического инсульта в 3,983 (95% ДИ для ОШ [1,925 – 8,239],  $p<0,001$ ). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,846 [0,757 – 0,934],  $p<0,001$ . Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 86,6% составили 77,9% и 76,5% (индекс Йодена = 0,544). Результаты представлены в таблице 27 и на рисунке 12.

**Таблица 27** Многофакторная модель развития ИИ у женщин в возрасте от 60 до 74 лет

	Переменные в уравнении	ОШ [95% ДИ]	p	Процент правильно классифицированных
Женщины, 60-74 года	Фибрилляция предсердий	24,408 [2,383 - 249,983]	0,007	87,2
	АГ, степень	3,983 [1,925 - 8,239]	<0,001	

*Примечание:* ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия



**Рисунок 12** ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у женщин в возрасте от 60 до 74 лет

### 3.7 Сравнительная характеристика результатов анализа в различных гендерных и возрастных группах

В результате обследования 728 пациентов среднего и пожилого возраста с ИИ в бассейне артерий каротидной системы и ХИМ выявлены гендерные и возрастные различия в частоте факторов риска развития НМК, а также в

особенностях представленности и сочетания факторов риска у мужчин и женщин различных возрастных групп.

У мужчин чаще выявлялся атеротромботический инсульт, у женщин – кардиоэмболический инсульт. В частоте развития лакунарного инсульта, инсульта другой установленной этиологии, а также инсульта неустановленной этиологии (включая инсульт, обусловленный двумя и более возможными причинами) статистически значимых различий между мужчинами и женщинами отмечено не было.

Среди факторов риска развития ИИ у женщин, по сравнению с мужчинами, статистически значимо чаще встречались пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий. Также женщины с ИИ были старше мужчин. Факторами риска ИИ чаще встречающимися у мужчин, по сравнению с женщинами, были АГ, атеросклероз БЦА, злоупотребление алкоголем и курение. Частота встречаемости АГ 1, 2 и 3 степеней не различалась у мужчин и женщин с ИИ. Также не было обнаружено различий в частоте встречаемости таких факторов риска ИИ, как ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, СД или НТГ, дислипидемия, гиперхолестеринемия, атеросклероз БЦА, ИМТ как более  $25 \text{ кг/м}^2$ , так и более  $30 \text{ кг/м}^2$ , инфаркты мозга и ТИА в анамнезе.

У женщин с ИИ, по сравнению с мужчинами, уровни общего холестерина и ЛПВП были выше. Уровни глюкозы, триглицеридов, ЛПНП, а также ИМТ статистически значимо не различались у мужчин и женщин с ИИ.

Наиболее значимыми факторами риска у мужчин 45-74 лет были пожилой возраст, наличие АГ 2 и 3 степеней, ИБС в анамнезе, постоянной и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, СД или НТГ, атеросклероза БЦА, инфарктов мозга и ТИА в анамнезе. У мужчин с ИИ, по сравнению с пациентами группы сравнения, был выше уровень триглицеридов и ниже уровень ЛПВП.

У женщин 45-74 лет наиболее значимыми факторами риска развития ИИ являлись пожилой возраст, ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ , АГ 2 и 3 степеней, ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции

предсердий, СД или НТГ, атеросклероз БЦА, инфаркты мозга и ТИА в анамнезе. У женщин с ИИ, по сравнению с женщинами с ХИМ, был выше уровень глюкозы крови и ниже уровни триглицеридов и ЛПВП.

Таким образом, как у мужчин, так и у женщин пожилого и среднего возраста факторами риска, оказывающими наибольшее влияние на развитие ИИ, были пожилой возраст, АГ 2 и 3 степеней, ИБС в анамнезе, постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий, СД или НТГ, атеросклероз БЦА, инфаркты мозга и ТИА в анамнезе. ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  был значимым фактором риска развития ИИ у женщин и не оказывал влияния на развитие ИИ у мужчин. По данным лабораторных исследований, как у мужчин, так и у женщин с ИИ, по сравнению с пациентами с ХИМ, отмечался более низкий уровень ЛПВП. Уровень триглицеридов в крови при ИИ был выше у мужчин и ниже у женщин по сравнению с пациентами соответствующих гендерных групп с ХИМ. Также у женщин с ИИ отмечался более высокий уровень глюкозы, чем у женщин с ХИМ. Как у мужчин, так и у женщин отсутствие и наличие АГ 1 степени статистически значимо чаще встречались в группе сравнения. У женщин, в отличие от мужчин, гиперхолестеринемия также чаще выявлялась среди женщин с ХИМ. Помимо того, женщины с ХИМ чаще курили, чем женщины с ИИ, у мужчин статистически значимой разницы по частоте курения выявлено не было.

При построении многофакторных регрессионных моделей нами были установлены различия в сочетании факторов и силе влияния отдельных факторов риска. Так, ТИА в анамнезе, наличие фибрилляции предсердий, атеросклероза БЦА, увеличение степени АГ вошли в многофакторную регрессионную модель развития ИИ у мужчин. В многофакторную регрессионную модель у женщин вошли ТИА в анамнезе, фибрилляция предсердий, инфаркты мозга в анамнезе, СД или НТГ, увеличение степени АГ. Как у мужчин, так и у женщин наибольшее влияние на развитие ИИ оказывали ТИА в анамнезе. ТИА увеличивали шанс наступления ИИ у мужчин более чем в 12 раз и у женщин более чем в 24 раза. Фибрилляция предсердий также увеличивала шанс развития ИИ более чем в 5 раз у мужчин и более чем в 8 раз у женщин. Увеличение степени АГ на одну единицу

увеличивало шанс развития ИИ в 4 раза, как у мужчин, так и у женщин 45-74 лет. У мужчин, в отличие от женщин, значимым фактором риска ИИ является атеросклероз БЦА, который увеличивает шанс наступления ИИ в 3,6 раз. У женщин отличными от мужчин факторами риска развития ИИ в построенной многофакторной модели являлись инфаркты мозга в анамнезе и СД или НТГ, которые увеличивают шанс наступления ИИ в 7 и в 5 раз соответственно.

Были проанализированы гендерные особенности факторов риска ИИ для наиболее часто встречающихся подтипов ИИ.

Для атеротромботического инсульта у мужчин среднего и пожилого возраста наиболее значимыми факторами риска являлись пожилой возраст, наличие АГ 2 и 3 степеней, СД или НТГ, атеросклероза БЦА, инфарктов мозга и ТИА в анамнезе. У мужчин с атеротромботическим инсультом был выше уровень триглицеридов и ниже уровень ЛПВП, по сравнению с мужчинами группы сравнения. У женщин с атеротромботическим подтипом ИИ наиболее значимыми факторами риска были пожилой возраст, АГ 2 и 3 степеней, ИБС, СД или НТГ, атеросклероз БЦА, инфаркты мозга и ТИА в анамнезе. У женщин с атеротромботическим инсультом были ниже уровни триглицеридов и ЛПВП, по сравнению с женщинами с ХИМ. В группе пациентов с ХИМ, по сравнению с соответствующими гендерными группами пациентов с атеротромботическим инсультом, статистически значимо чаще встречались отсутствие и наличие АГ 1 степени.

Таким образом, большинство факторов риска развития атеротромботического инсульта были сходными у мужчин и женщин. Наличие ИБС являлось значимым фактором развития атеротромботического инсульта у женщин. По данным лабораторного исследования у мужчин и женщин с атеротромботическим инсультом, по сравнению с пациентами с ХИМ, отмечался более низкий уровень ЛПВП. Уровень триглицеридов у пациентов с атеротромботическим инсультом был выше у мужчин и ниже у женщин, по сравнению с пациентами соответствующих гендерных групп сравнения.

При построении многофакторных регрессионных моделей, определяющих риск развития атеротромботического инсульта, было показано, что значимой комбинацией факторов риска у мужчин являлись ТИА в анамнезе, наличие атеросклероза БЦА и степень АГ. У женщин, кроме общих с мужской популяцией факторов (ТИА в анамнезе, атеросклероз БЦА и высокая степень АГ), в многофакторную регрессионную модель также вошли СД или НТГ, злоупотребление алкоголем. Наличие ТИА в анамнезе увеличивало шанс развития ИИ в 14 раз у мужчин и более чем в 61 раз у женщин, наличие атеросклероза БЦА – в 13 раз у мужчин и в 7 раз у женщин, увеличение степени АГ на 1 единицу – в 5 раз у мужчин и в 4 раза у женщин. Значимым фактором риска развития атеротромботического инсульта у женщин являлось злоупотребление алкоголем, которое увеличивало шанс развития инсульта более чем в 49 раз. Наличие СД или НТГ у женщин увеличивало шанс ИИ в 5 раз.

При анализе факторов риска развития кардиоэмболического инсульта наиболее значимыми факторами риска как у мужчин, так и у женщин были пожилой возраст, наличие АГ 2 и 3 степеней, ИБС, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции предсердий, СД или НТГ, атеросклероза БЦА, ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ , инфаркты мозга и ТИА в анамнезе. Как у мужчин, так и у женщин отсутствие АГ и гиперхолестеринемия чаще встречались у пациентов с ХИМ, по сравнению с соответствующими гендерными группами пациентов с кардиоэмболическим инсультом. Также у женщин наличие АГ 1 степени чаще встречалось в группе сравнения. Согласно результатам лабораторных исследований, у мужчин и у женщин с кардиоэмболическим инсультом был ниже уровень общего холестерина и ЛПВП, по сравнению с группой пациентов с ХИМ. При этом у женщин с кардиоэмболическим инсультом был выше уровень глюкозы и ниже уровень триглицеридов, по сравнению с женщинами группы сравнения. Женщины с ХИМ чаще курили, чем женщины с кардиоэмболическим инсультом.

При построении многофакторных регрессионных моделей развития кардиоэмболического инсульта у мужчин и женщин было показано, что у мужчин

наиболее значимой комбинацией факторов риска, приводящей к развитию кардиоэмболического инсульта является сочетание фибрилляции предсердий, ТИА в анамнезе, увеличения степени АГ на одну единицу и ИБС, что повышает шанс наступления инсульта более чем в 20, 14, 4 и 3 раза соответственно. У женщин общими с мужчинами факторами риска развития кардиоэмболического инсульта были фибрилляция предсердий, увеличивающая шанс развития инсульта в 108 раз, ТИА в анамнезе – повышающая риск в 71 раз, увеличение степени АГ на одну единицу – повышающее риск почти в 4 раза. В отличие от мужчин, наличие инфаркта миокарда в анамнезе у женщин являлось наиболее значимым фактором риска развития кардиоэмболического подтипа ИИ (увеличение шанса наступления инсульта в 118 раз). Кроме того, у женщин, в отличие от мужчин, «протективным» фактором являлась гиперхолестеринемия, снижающая шанс развития инсульта в 0,159 раз.

При анализе факторов риска развития лакунарного инсульта было показано, что наиболее значимыми факторами у мужчин были пожилой возраст, наличие АГ 2 и 3 степеней, СД или НТГ, атеросклероза БЦА, инфаркты мозга и ТИА в анамнезе. У женщин основными факторами риска лакунарного инсульта были пожилой возраст, АГ 3 степени, ИБС, СД или НТГ, атеросклероз БЦА, инфаркты мозга и ТИА в анамнезе. В отличие от мужчин, у которых по данным проведенных лабораторных обследований был выявлен более высокий уровень триглицеридов, по сравнению с группой сравнения, у женщин с лакунарным инсультом уровень триглицеридов был ниже, по сравнению с женщинами группы сравнения. Также у них был выше уровень глюкозы крови и ИМТ, а также ниже уровень ЛПВП. Отсутствие АГ или наличие АГ 1 степени статистически значимо чаще встречались у женщин и мужчин с ХИМ, по сравнению с основной группой.

При построении многофакторных моделей развития лакунарного инсульта было показано, что у мужчин наиболее значимой комбинацией факторов риска являются инфаркты мозга в анамнезе и степень АГ, которые увеличивали шанс наступления инсульта более чем в 7 раз. У женщин помимо общих с мужчинами

факторов риска в многофакторную модель лакунарного инсульта вошли СД или НТГ, которые повышали шанс развития инсульта в 8 раз.

В исследовании были проанализированы частота встречаемости отдельных факторов риска и построены многофакторные модели для различных возрастных групп мужчин и женщин. Анализ был проведен также в группах пациентов среднего (от 45 до 59 лет) и пожилого (от 60 до 74 лет) возраста.

При проведении анализа факторов риска в группе пациентов среднего возраста было показано, что у мужчин наиболее значимыми факторами риска развития ИИ являлись наличие АГ 2 и 3 степеней, СД или НТГ, атеросклероза БЦА, инфарктов мозга и ТИА в анамнезе. У женщин среднего возраста, помимо общих с мужчинами факторами риска ИИ, чаще встречалась фибрилляция предсердий. По результатам лабораторных анализов как у мужчин, так и у женщин с ИИ был ниже уровень ЛПВП, по сравнению с соответствующими группами сравнения. У мужчин с ИИ уровень триглицеридов был выше, а у женщин статистически значимо ниже, чем в соответствующих группах сравнения.

При построении многофакторных регрессионных моделей развития ИИ в подгруппе пациентов среднего возраста было показано, что у мужчин наиболее значимой комбинацией факторов риска, приводящей к развитию ИИ, является наличие ТИА в анамнезе и степень АГ. Наличие ТИА в анамнезе увеличивает шанс развития ИИ в 18 раз, увеличение степени АГ на одну единицу повышает шанс наступления ИИ более чем в 5 раз. У женщин, помимо общих с мужчинами факторов - ТИА в анамнезе и высокая степень АГ, в многофакторную регрессионную модель вошли фибрилляция предсердий и наличие инфарктов мозга в анамнезе. У женщин шанс развития инсульта повышали ТИА в анамнезе (в 51 раз), инфаркты мозга в анамнезе (почти в 6 раз), фибрилляция предсердий (почти в 5 раз), увеличение степени АГ на 1 единицу (в 3 раза).

При проведении анализа в группе пациентов пожилого возраста было показано, что у мужчин с ИИ, по сравнению с пациентами с ХИМ чаще встречались АГ 3 степени, постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий. У женщин пожилого возраста с ИИ, по сравнению с женщинами

группы сравнения, помимо общих с мужчинами факторов (АГ 3 степени, фибрилляция предсердий) чаще встречались СД или НТГ, атеросклероз БЦА и инфаркты мозга в анамнезе. Согласно результатам лабораторных анализов, у женщин с ИИ были ниже уровни общего холестерина и ЛПНП, по сравнению с женщинами группы сравнения. У мужчин с ХИМ, по сравнению с пациентами основной группы, чаще встречались дислипидемия, отсутствие АГ и АГ 1 степени.

При построении многофакторных регрессионных моделей, определяющих риск развития ИИ у пациентов пожилого возраста, было показано, что у мужчин основным фактором риска является высокая степень АГ, увеличивающая шанс развития инсульта в 4 раза. У женщин помимо степени АГ, увеличение которой на единицу повышает шанс развития инсульта почти в 4 раза, значимым фактором ИИ являлась фибрилляция предсердий, повышающая шанс инсульта в 24 раза.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Инсульт является одной из важнейших медико-социальных проблем во всех развитых странах. Это обусловлено его значительной долей в структуре заболеваемости, смертности и стойкой утраты работоспособности во всем мире [72, 199]. По данным ВОЗ инсульт остается второй по значимости причиной смерти и третьей по значимости причиной смерти и инвалидности вместе взятых в мире [74].

В настоящее время в литературе активно обсуждаются вопросы гендерных и возрастных различий в развитии и течении инсульта [251, 252, 253, 254]. Существует гипотеза, что для определенных возрастных групп существуют превалирующие факторы риска, а также их комбинации, которые с большей долей вероятности приведут к развитию ИИ в данной возрастной группе, а также повлияют на его течение. Кроме того, с возрастом изменяется распределение факторов риска развития инсульта у пациентов мужского и женского пола [82, 84, 151]. Исследование этой проблемы важно для разработки пациент-ориентированного подхода к первичной и вторичной профилактике инсульта, диагностики основных факторов риска и определения значимости их совокупности в развитии ИИ, что, в свою очередь, будет способствовать снижению заболеваемости и смертности от ОНМК, а также улучшению функционального прогноза.

В нашем исследовании выявлены гендерные и возрастные различия в частоте встречаемости отдельных факторов риска развития ИИ и их сочетания у пациентов мужского и женского пола различных возрастных групп, влияющих на вероятность развития ИИ, на его течение и прогноз восстановления.

Как известно по данным литературы, ИИ встречается чаще у мужчин, нежели у женщин [9], однако, тяжесть инсульта и смертность от него выше у женщин, что, вероятно, связано с более высокой ожидаемой продолжительностью жизни женщин [81, 191, 226]. По данным нашего исследования, пациентов

мужского пола было больше в основной группе пациентов с ИИ, пациенток женского пола – в группе сравнения, включающей пациентов с ХИМ. При этом средний возраст пациенток женского пола с ИИ был статистически значимо выше среднего возраста мужчин с ИИ, что подтверждает вышеизложенные данные исследований.

Нами показано, что среди пациентов с ИИ у мужчин чаще встречался атеротромботический подтип, у женщин – кардиоэмболический подтип ИИ. Этот факт согласуется с данными литературы, согласно которым у мужчин чаще развивается ИИ, обусловленный заболеваниями экстра- и интракраниальных артерий (атеротромботический инсульт) и патологией мелких артерий (лакунарный инсульт), у женщин - кардиоэмболический инсульт [34, 71, 250]. Более высокая распространенность кардиоэмболического инсульта среди женщин объясняется более высокой распространенностью у них фибрилляции предсердий [250]. В нашем исследовании не было получено статистически значимой гендерной разницы в частоте развития лакунарного подтипа инсульта, инсульта другой установленной этиологии, а также инсульта неустановленной этиологии (включая инсульт на фоне 2-х и более возможных этиологических факторов).

Данные ранее проведенных исследований говорят о более высокой распространенности фибрилляции предсердий у женщин по сравнению с мужчинами [12, 34, 71], что традиционно связывают с тем, что заболеваемость фибрилляцией предсердий увеличивается с возрастом, вместе с тем, что женщины с ИИ значимо старше мужчин [191, 226]. В нашем исследовании также подтверждено, что пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий статистически значимо чаще встречались у женщин, и женщины с ИИ были старше мужчин.

Фибрилляция предсердий является одним из ведущих факторов риска развития ИИ у обоих полов [12, 155]. В нашей работе было показано, что частота встречаемости фибрилляции предсердий у женщин 45-74 лет с ИИ была статистически значимо выше по сравнению с группой женщин с ХИМ в целом и в каждой из возрастных подгрупп среднего и пожилого возраста. У пациентов

мужского пола значимая разница в частоте встречаемости ФП выявлена только в общей выборке пациентов и в подгруппе мужчин пожилого возраста. В подгруппе пациентов мужского пола среднего возраста частота встречаемости фибрилляции предсердий не различалась в основной группе и группе сравнения.

При анализе совокупности факторов риска на основании многофакторных моделей наличие фибрилляции предсердий повышало шанс развития инсульта у пациенток женского пола в возрастных группах 45-59 лет и 60-74 лет, но не у мужчин данных возрастных категорий, а также в обеих гендерных группах в общей группе пациентов 45-74 лет. Однако ОШ развития ИИ у мужчин 45-74 лет при наличии ФП было ниже, чем у женщин. Эти данные согласуются с данными ранее проведенных исследований по оценке риска ИИ у пациентов с ФП, которые свидетельствуют о том, что ФП повышает риск развития инсульта у женщин больше, чем у мужчин [189, 216].

В нашем исследовании была показана большая распространенность у мужчин с ИИ атеросклероза БЦА, что согласуется с данными литературы о том, что распространенность атеротромботического инсульта и атеросклероза брахиоцефальных артерий, как ведущего фактора, приводящего к развитию инсульта атеротромботического подтипа, выше у мужчин [21].

Известно, что атеросклероз является независимым фактором риска развития ИИ [12, 21, 92]. Частота встречаемости атеросклероза каротидных артерий в нашем исследовании была выше у пациентов с ИИ по сравнению с группой сравнения пациентов с ХИМ в общей выборке и во всех исследованных подгруппах, за исключением подгруппы мужчин пожилого возраста, что подтверждает литературные данные.

При анализе многофакторных моделей, оценивающих вероятность развития ИИ, атеросклероз БЦА играл одну из ведущих ролей в совокупности факторов риска у мужчин 45-74 лет с атеротромботическим подтипом ИИ. У женщин с атеротромботическим подтипом инсульта атеросклероз БЦА также вошел в совокупность факторов, определяющих вероятность развития ИИ, но оказывал меньший вклад в совокупный риск развития атеротромботического инсульта у

женщин по сравнению с мужчинами. Кроме того, атеросклероз каротидных артерий вошел в многофакторную модель оценки риска развития ИИ у мужчин в общей возрастной группе от 45 до 74 лет, но не у женщин. Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают многочисленные данные литературы об атеросклерозе БЦА как одном из ведущих факторов риска развития ИИ, имеющим наибольшее значение для мужского населения.

В нашей работе показано, что наличие АГ чаще встречалось в подгруппе пациентов мужского пола с ИИ, чем в женской подгруппе. Данные литературы относительно гендерных особенностей распространенности АГ противоречивы. Существуют данные, что распространенность АГ выше у мужчин преимущественно молодого и среднего возраста, однако, в более старших возрастных группах эта разница между мужчинами и женщинами стирается [250]. Неоспоримым фактом является то, что АГ широко распространена у пациентов, перенесших ИИ, и является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска [21, 55, 251].

В нашем исследовании статистически значимой разницы по частоте встречаемости отдельных степеней АГ у мужчин и женщин с ИИ получено не было. Тем не менее, при анализе частоты встречаемости АГ у пациентов основной группы и группы сравнения нами подтвержден тот факт, что наличие АГ (преимущественно 2 и 3 степеней) являлось одним из значимых факторов риска развития ИИ у пациентов мужского и женского пола в возрасте 45-74 лет, так и в возрастных подгруппах пациентов среднего и пожилого возраста. Наличие АГ также показало свою значимость при сравнении группы пациентов с ХИМ с подгруппами пациентов с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарным подтипами инсульта, как мужского, так и женского пола.

При исследовании многофакторных регрессионных моделей было показано, что в каждой исследуемой подгруппе увеличение степени АГ повышало шанс развития ИИ несколько больше у мужчин. Стоит отметить, что уровень АД у здоровых женщин, как правило, ниже, чем у здоровых мужчин, вследствие чего незначительное превышение нормальных показателей АД у женщин уже

повышает риск развития ИИ в отличие от мужчин [111]. Однако данные других исследований говорят о том, что АГ является значимым фактором риска развития ИИ у лиц обоих полов.

В литературе активно обсуждается роль СД как значимого фактора риска в развитии ИИ (преимущественно лакунарного подтипа) для обоих полов [41, 227]. Однако ряд авторов ассоциирует наличие СД с большим риском развития ОНМК у женщин [120, 121, 123, 175, 177]. По данным нашего исследования, была выявлена тенденция к большей распространенности такого фактора риска, как наличие СД и НТГ у женщин с ИИ, однако, данная тенденция не достигла статистической значимости. Вероятно данный факт можно будет доказать при включении большего количества женщин в исследование. Кроме того, отсутствие статистической значимости в распространенности лакунарного инсульта, для которого риск при наличии СД наиболее выражен, может объяснить полученный результат.

В нашем исследовании частота встречаемости СД и НТГ была выше у пациентов основной группы, по сравнению с группой сравнения, практически во всех исследованных подгруппах, за исключением пациентов мужского пола от 60 до 74 лет.

При анализе совокупности факторов риска и построении многофакторных прогностических моделей наличие СД и НТГ существенно повышало риск развития ИИ у женщин в общей группе, а также у женщин с атеротромботическим и лакунарным подтипами ИИ, но не у мужчин соответствующих подгрупп исследования. Эти результаты согласуются с данными многочисленных исследований о большем риске инсульта у женщин с СД [120, 121, 123, 175, 177] и большем риске развития лакунарного инсульта [227]. Также по данным литературы распространенность атеросклероза у женщин с СД 2 типа выше, чем у женщин без СД 2 типа, в отличие от мужчин, у которых различий получено не было [175].

По данным нашего исследования не было получено статистически значимой разницы по распространенности таких факторов риска как избыточная масса тела

(ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>) и ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) у мужчин и женщин с ИИ. Согласно данным проведенных исследований, метаболический синдром широко распространен у пациентов с ИИ независимо от пола и возраста [32]. Наиболее распространенными компонентами метаболического синдрома являются гипертония, дислипидемия и абдоминальное ожирение. В нашем исследовании ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> статистически значимо чаще встречался в основной группе пациентов как мужского, так и женского пола, чем в соответствующих группах сравнения, в общей выборке пациентов от 45 до 74 лет и в подгруппах с кардиоэмболическим инсультом.

При анализе совокупности факторов риска, повышение ИМТ выше 25 кг/м<sup>2</sup> не вошло как значимый фактор ни в одну прогностическую модель. Согласно данным ранее проведенных исследований, риск инсульта при наличии метаболического синдрома выше у женщин [134]. Однако при изучении ожирения как независимого фактора риска многие исследователи пришли к выводу о том, что избыточный вес и ожирение могут длительно быть относительно доброкачественными факторами риска ИИ, если они не связаны с метаболическими нарушениями [106]. Вклад этого фактора риска в совокупный риск развития ИИ требует дальнейшего изучения с акцентом на наличие метаболических нарушений у исследованных пациентов с избыточным весом и ожирением.

По данным литературы известно, что гиперлипидемия широко распространена у пациентов, перенесших инсульт любого генеза [10]. В нашей работе было также показано, что у женщин с ИИ был статистически значимо выше, чем у мужчин, уровень, как общего холестерина, так и уровень ЛПВП. Однако распространенность гиперхолестеринемии и дислипидемии значимо не различалась у мужчин и женщин с ИИ.

По данным нашего исследования гиперхолестеринемия чаще встречалась у женщин с ХИМ, по сравнению с женщинами с ИИ в общей выборке и в возрастной подгруппе 45-59 лет, а также у пациентов 45-74 лет с ХИМ, по

сравнению с пациентами с кардиоэмболическим инсультом в обеих гендерных группах.

У женщин с кардиоэмболическим подтипом инсульта «протективное» влияние гиперхолестеринемии оказалось наиболее показательным при анализе многофакторных регрессионных моделей. ОШ для гиперхолестеринемии в многофакторной модели, определяющей риск развития кардиоэмболического инсульта, было меньше единицы, что говорит о снижении риска развития ИИ по кардиоэмболическому подтипу при наличии гиперхолестеринемии. Вероятно, этот парадоксальный факт связан с тем, что у женщин с ХИМ уровень ЛПВП был выше, чем у мужчин, а в подгруппе с кардиоэмболическим инсультом статистически значимая разница по ЛПВП была показана для пациентов обоих полов, с более высокими уровнями ЛПВП у лиц группы сравнения, по сравнению с пациентами с кардиоэмболическим инсультом. Таким образом, повышение уровня общего холестерина за счёт фракции ЛПВП имеет защитное действие на сосудистую стенку, что уменьшает риск развития атеротромботического инсульта, но не кардиоэмболического, с чем связан защитный вклад гиперхолестеринемии в механизм развития ИИ по кардиоэмболическому подтипу.

При анализе дислипидемии не было получено статистически значимой разницы по распространённости данного фактора риска у мужчин и женщин с ИИ, а также по частоте встречаемости дислипидемии у пациентов основной группы и группы сравнения ни в одной из исследуемых подгрупп. Широко известна роль повышения ЛПНП, как фактора, значимо увеличивающего риск развития атеросклероза и ишемических сосудистых событий, включая ИИ [40, 132]. Подбор гиполипидемической терапии также направлен на достижение целевых значений ЛПНП [89, 222]. Вместе с этим, данные нашего исследования об отсутствии значимого влияния дислипидемии как фактора риска развития ИИ у женщин и мужчин в обеих возрастных подгруппах, а также результаты анализа гиперхолестеринемии определяют необходимость дальнейшего изучения данного вопроса с учетом типа дислипидемии и анализа влияния каждой холестериневой фракции на совокупный риск развития ИИ.

Распространенность предшествующих инфарктов головного мозга и ТИА не различалась у мужчин и женщин с ИИ.

По данным многочисленных исследований, частота повторных инсультов остается на высоком уровне, практически не изменяясь со временем [11, 128], при этом заболеваемость повторным инсультом выше у мужчин во всех возрастных группах [20]. Факторами риска, чаще приводящими к повторному ИИ, являются АГ и наличие ТИА в анамнезе, СД и фибрилляция предсердий [14, 118]. Также чаще встречаются повторные ИИ по атеротромботическому и кардиоэмболическому подтипам [14]. По данным нашего исследования, наличие инфарктов головного мозга и ТИА в анамнезе статистически значимо чаще встречалось у пациентов основной группы, чем у пациентов группы сравнения практически во всех исследованных подгруппах, за исключение подгруппы мужчин пожилого возраста.

При анализе многофакторных моделей было показано, что наличие ТИА в анамнезе повышало шанс развития инсульта у мужчин и женщин в общей возрастной категории 45-74 лет, в подгруппах пациентов среднего возраста, а также у пациентов обоих полов с перенесённым кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом. Вклад ТИА в анамнезе в совокупный риск развития ИИ был более чем в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин, во всех исследованных подгруппах.

У пациентов в обеих гендерных группах с лакунарным инсультом шанс развития повторного ИИ повышало наличие перенесенного инфаркта мозга также с большим ОШ для женщин, чем для мужчин.

Полученные результаты в очередной раз подтверждают данные многочисленных проведенных ранее исследований о большой распространенности и риске развития повторного инсульта у лиц с ТИА и инфарктами мозга в анамнезе.

В нашем исследовании было показано, что наличие ИБС и инфаркта миокарда в анамнезе не имели значимой разницы в распространённости у мужчин и женщин с ИИ. ИБС и инфаркты миокарда в анамнезе чаще встречались у

пациентов основной группы, по сравнению с пациентами с ХИМ, у мужчин и женщин в общей группе 45-74 лет и в подгруппе 45-59 лет, а также в отдельных подгруппах с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарным подтипами ИИ. Статистически значимой разницы по данным показателям между основной группой и группой сравнения не отмечалось у пациентов пожилого возраста в обеих гендерных группах.

ИБС, как значимый фактор риска развития ИИ при оценке совокупности факторов по результатам многофакторного регрессионного анализа, повышал шанс развития кардиоэмболического инсульта у мужчин. Инфаркт миокарда в анамнезе имел наибольший вклад в риск развития кардиоэмболического ИИ у женщин 45-74 лет. Некоторые литературные источники выделяют кардиальную патологию одним из ведущих факторов риска ИИ у лиц обоих полов [15, 130, 201, 209]. Кроме того, наличие инфаркта миокарда в анамнезе может способствовать увеличению частоты развития постинфарктных нарушений ритма сердца и эмбологенных структурных изменений, что объясняет показанное в нашем исследовании увеличение риска развития кардиоэмболического подтипа ИИ у обоих полов.

По данным крупного метаанализа регулярное курение ассоциировалось с инсультом крупных артерий и мелких сосудов, но не с кардиоэмболическим инсультом [131], однако данные литературы о влиянии курения на развитие ИИ неоднозначны [22, 133]. В нашем исследовании была показана большая распространенность курения у мужчин с ИИ по сравнению с женщинами.

В ранее проведенных исследованиях также показано, что распространенность курения уменьшается у лиц обоих полов после перенесенного церебрального сосудистого события, что связано с отказом от курения пациентами после инсульта [170]. В нашей работе также курение чаще встречалось у пациентов с ХИМ по сравнению с основной группой пациентов с ИИ в общей группе женщин 45-74 лет и в подгруппе пациенток женского пола с кардиоэмболическим инсультом. Как известно, женщины более привержены

терапии и рекомендациям врачей по сравнению с мужчинами [46], чем, вероятно, объясняется найденная разница в женских подгруппах.

В связи с вышеописанными особенностями в нашей работе при проведении многофакторного анализа курение не показало себя значимым фактором риска, в совокупности с другими факторами увеличивающим вероятность развития ИИ.

Данные литературы о влиянии употребления алкоголя на риск развития ОНМК противоречивы, однако, известно, что у женщин этот риск возрастает при употреблении меньшей дозы алкоголя по сравнению с мужчинами [9], а злоупотребление алкоголем повышает риск развития ИИ у обоих полов [60]. В нашем исследовании было показано, что распространенность злоупотребления алкоголем была статистически значимо выше у мужчин с ИИ по сравнению с женщинами основной группы, что согласуется с данными ряда проведенных ранее исследований [250].

При сравнении частоты встречаемости злоупотребления алкоголем в основной группе и группе сравнения в нашей работе статистически значимой разницы получено не было ни в одной из подгрупп исследования. Однако при анализе совокупного влияния факторов риска на вероятность развития ИИ чрезмерное употребление алкоголя значимо повышало шанс развития атеротромботического инсульта у женщин. В ряде литературных источников также говорится о более высоком риске развития геморрагического и ишемического инсульта у женщин, употребляющих большие дозы алкоголя [108]. Тем не менее, исследователи сходятся во мнении о том, что именно совокупное влияние отказа от вредных привычек и ведение здорового образа жизни снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний больше, чем контроль каждого отдельного фактора [89].

В настоящее время в литературе появляются данные необходимости анализировать совокупность факторов риска в оценке вероятности наступления церебрального сосудистого события. Существуют работы, показывающие важность многофакторного анализа в отдельных подгруппах пациентов. Так, существуют работы по анализу совместного влияния атеросклероза и СД 2 типа в

различных гендерных группах [121] и по особенностям сочетания факторов риска у пациентов с фибрилляцией предсердий [93, 189]. Также был проведен ряд исследований, определяющих особенности сочетания факторов риска у пациентов мужского и женского пола с различной локализацией и различными подтипами ИИ [251, 252, 253, 254].

Одним из важнейших аспектов анализа совокупности факторов риска в различных гендерных и возрастных группах является связь пола и возраста с эффектами модифицируемых факторов риска на риск развития ИИ, поскольку влияние не корригируемых факторов риска и модифицируемых факторов не является постоянным [252]. Наше исследование позволило установить, что существуют особенности распространенности факторов риска у пациентов с ИИ и ХИМ, и они имеют особое значение в развитии основных подтипов ИИ.

Показано, что риск развития ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет определяется сочетанием таких факторов, как ТИА в анамнезе, фибрилляцией предсердий, атеросклероз внутренних сонных артерий и высокая степень АГ. Основополагающую роль в развитии ИИ у женщин играют фибрилляция предсердий, сахарный диабет, ТИА и инфаркты мозга в анамнезе и высокая степень АГ, что согласуется с исследованиями последних лет [252, 253].

Выявлены различия значимости взаимного влияния факторов риска между гендерными группами пациентов с основными подтипами ИИ. Нами показано, что наличие атеростеноза каротидных артерий, ТИА в анамнезе и увеличение степени АГ ассоциируется с высоким риском развития атеротромботического инсульта у мужчин. Риск развития атеротромботического инсульта значителен у женщин с атеросклерозом каротидных артерий, СД 2 типа, высокой степенью АГ и злоупотребляющих алкоголем.

При анализе риска развития кардиоэмболического инсульта показано, что наибольший риск у мужчин определяет сочетание фибрилляции предсердий, ТИА в анамнезе, наличие ИБС и АГ высокой степени. Постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, ТИА в анамнезе и АГ высокой степени

ассоциированы с высоким риском развития кардиоэмболического инсульта у женщин.

Увеличение степени АГ и инфаркты мозга в анамнезе являются важнейшими факторами риска развития лакунарного инсульта как у мужчин, так и у женщин, однако, совокупное влияние СД 2 типа увеличивает риск развития ИИ по лакунарному подтипу у женщин, но не у мужчин.

Полученные данные согласуются с данными исследований последних лет о значимой роли таких заболеваний, как АГ, фибрилляции предсердий, атеросклероза БЦА и перенесенных ТИА в развитии ИИ. Важно отметить, что вклад этих факторов риска в развитие отдельных подтипов ИИ неодинаков [252, 253].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время разработка и улучшение программ первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта является одной из самых приоритетных задач здравоохранения большинства стран мира. Заболеваемость инсультом увеличивается с каждым годом, а смертность и стойкая утрата трудоспособности вследствие перенесенного инсульта являются тяжелым бременем, затрагивающим людей трудоспособного возраста.

В настоящее время достигнуты определенные успехи в области подходов к профилактике и лечению ОНМК, обучению им медицинских работников и просвещению населения, которые позволяют снизить катастрофические последствия перенесенных церебральных сосудистых событий в виде трудовой и социальной дезадаптации пациентов. Однако проблема гендерных и возрастных особенностей выявления и профилактики наиболее значимых модифицируемых факторов риска, определения значимости их совокупности и взаимного влияния на патогенетический механизм развития ИИ остается не достаточно изученной.

В нашей работе оценена распространенность основных сосудистых факторов риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста, как преобладающей части трудоспособного населения. Оценены гендерные особенности факторов риска, имеющих наибольшее значение у пациентов в возрасте от 45 до 74 лет в общей популяции и в отдельных возрастных группах среднего и пожилого возраста, а также в подгруппах пациентов с основными патогенетическими подтипами ишемического инсульта по классификации TOAST. Кроме того, нами предложены многофакторные модели, выявляющие наиболее значимые совокупности факторов риска с учетом гендерных и возрастных различий, с последующим анализом вклада каждого отдельного фактора в вероятность

развития ишемического инсульта в целом и в группах трёх наиболее распространенных патогенетических подтипов ишемического инсульта.

Полученные результаты позволяют персонифицировать подходы к первичной и вторичной профилактике ОНМК с учетом гендерных и возрастных особенностей пациентов, что, в свою очередь, будет способствовать уменьшению заболеваемости, смертности и стойкой утраты трудоспособности населением, а также разработке программ, направленных на улучшение осведомленности о данной проблеме врачей и пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Многофакторный анализ подтвердил общность факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов 45-74 лет с острыми и хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. Идентифицированы совокупности факторов, ассоциированные с риском развития ишемического инсульта у мужчин и женщин данной возрастной группы.
2. Фибрилляция предсердий, транзиторные ишемические атаки в анамнезе и высокая степень АГ связаны с повышенным риском развития ИИ у мужчин и женщин. При этом по сравнению с мужчинами, у женщин с ФП и ТИА вероятность развития ИИ выше: ОШ 8,970 (95% ДИ 3,332–24,148) против ОШ 5,126 (95% ДИ 1,85–14,208) и ОШ 24,818 (95% ДИ 5,754–107,048) против ОШ 12,192 (95% ДИ 2,635–56,423) соответственно. Обнаружен более высокий относительный риск развития ИИ у мужчин с АГ по сравнению с женщинами: 4,688 (95% ДИ 3,303–6,654) против 4,067 (95% ДИ 2,89–5,723). Дополнительно в многофакторную регрессионную модель ИИ у мужчин входят атеросклеротический стеноз ВСА (ОШ 3,571; 95% ДИ 1,792–7,114), а в регрессионную модель у женщин – СД 2-го типа (ОШ 5,074; 95% ДИ 1,768–14,561) и ИИ в анамнезе (ОШ 6,857; 95% ДИ 1,825–25,762).
3. Выявлены различия значимости факторов риска между группами мужчин в возрасте от 45 до 74 лет с основными подтипами ИИ. Наиболее значимой комбинацией факторов риска при атеротромботическом инсульте у мужчин является сочетание атеросклероза брахиоцефальных артерий, ТИА в анамнезе и высокой степени артериальной гипертензии. Риск развития кардиоэмболического инсульта значителен у пациентов с фибрилляцией предсердий, ТИА в анамнезе, АГ и ИБС. Увеличение степени АГ и ИИ в анамнезе являются важнейшими факторами риска развития лакунарного инсульта.

4. Выявлены различия значимости факторов риска между группами женщин в возрасте от 45 до 74 лет с основными подтипами ИИ. Наличие сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза внутренних сонных артерий, злоупотребления алкоголем и увеличение степени АГ ассоциируется с высоким риском развития атеротромботического инсульта. Риск развития кардиоэмболического инсульта значителен у женщин с постинфарктным кардиосклерозом, фибрилляцией предсердий, ТИА в анамнезе и АГ высокой степени. Сахарный диабет 2 типа, ишемический инсульт в анамнезе и увеличение степени АГ являются важнейшими факторами, связанными с развитием лакунарного инсульта.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление и оценка совокупности и соотносительного вклада отдельных факторов риска в развитие ИИ у мужчин и женщин в возрасте от 45 до 74 лет позволяет понять, на какие модифицируемые факторы риска необходимо обращать пристальное внимание при проведении диспансеризации и лечебно-профилактических мероприятий.
2. Совокупность и соотносительный вклад отдельных факторов риска в развитие основных подтипов ИИ, выявленные при многофакторном анализе, являются основой для разработки научно-обоснованных программ по сохранению здоровья мужчин и женщин трудоспособного возраста.
3. Выявление у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет ТИА в анамнезе, фибрилляции предсердий, атеростеноза внутренних сонных артерий, высокой степени повышения АД свидетельствует о значительном риске ИИ.
4. Наиболее значимыми факторами риска развития ИИ у женщин в возрасте 45 до 74 лет являются сочетание фибрилляции предсердий, сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе, нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, высокой степени артериальной гипертензии.
5. При высоком риске ИИ в группах мужчин и женщин необходимо длительное диспансерное наблюдение с проведением профилактических и лечебных мероприятий в соответствии с действующими нормативными документами.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AGTR2	Рецептор ангиотензина II типа
CC2	C-C chemokine receptor type 2 (C-C-хемокин-рецепторы 2 типа) Fluid-attenuated inversion recovery (режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости)
FLAIR	
ECST	European Carotid Surgery Trial
ESC	Европейское общество кардиологов
ESH	Европейское общество артериальной гипертензии
IgG	Иммуноглобулины класса G
IgM	Иммуноглобулины класса M
M	Среднее арифметическое значение
Me	Медиана
MoCA	Монреальская шкала оценки когнитивных функций
NO	Оксид азота
PARP-1	Поли-(АДФ-рибоза)-полимераза-1
Q1	Первый квартиль (25-й процентиль)
Q3	Третий квартиль (75-й процентиль)
SD	Стандартное отклонение
sEH	Растворимая эпоксидгидролаза
SNP	Single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)
SWI	Susceptibility weighted imaging (изображение, взвешенное по магнитной восприимчивости)
TLR	Toll-like receptor (толл-подобные рецепторы)
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АДФ	Аденозиндифосфат
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БЦА	Брахиоцефальные артерии
ВСА	Внутренняя сонная артерия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГББ	Глобальное бремя болезней

ГЗТ	Гормон-заместительная терапия
ГФКБ	Глиальный фибриллярный кислый белок
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	Иммуно-ферментный анализ
КГД	Кислородно-глюкозная депривация
КИМ	Комплекс интима-медиа
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
млЛПНП	Малая плотная частица липопротеинов низкой плотности
МНО	Международное нормализованное отношение
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НМК	Нарушение мозгового кровообращения
НТГ	Нарушение толерантности к глюкозе
НЦН	Научный центр неврологии
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	Отношение рисков
ОХ	Общий холестерин
ОШ	Отношение шансов
ПМА	Передняя мозговая артерия
ПТВ	Протромбиновое время
ПТИ	Протромбиновый индекс
САД	Систолическое артериальное давление
СД	Сахарный диабет
СД2	Сахарный диабет 2 типа
СКВ	Системная красная волчанка
СМА	Средняя мозговая артерия
СМАД	Суточное мониторирование АД
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания

ТИА	Транзиторная ишемическая атака
ФП	Фибрилляция предсердий
ХИМ	Хроническая ишемия мозга
ХМ ЭКГ	Холтеровское мониторирование ЭКГ
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиография
Эхо-КГ	Эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонова, К.В. Гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом 2 типа — церебральные, когнитивные, психосоциальные и клинические аспекты/ К.В. Антонова, О.В. Лагода, М.М. Танащян // Сахарный диабет. - 2022. - V. 25. - № 3. - P. 288-298.
2. Быковская, М.А. Цереброваскулярные заболевания и липидный спектр крови/ М.А. Быковская, В.А. Аннушкин, О.В. Лагода [и др.] // Нервные болезни. - 2021. - № 1. - С. 34-38.
3. Каерова, Е.В. Анализ основных факторов риска развития инсульта / Е.В. Каерова, Н.С. Журавская, Л.В. Матвеева, А.А. Шестёра. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27342> (дата обращения: 02.07.2023).
4. Калашникова, Л.А. Клинические проявления диссекции внутренней сонной артерии/ Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2014. - Т. 8. - № 1. - С. 56 - 60.
5. Кенжеева, К.О. Инсульт у молодых пациентов/ К.О. Кенжеева – Текст: электронный // Мировая наука. - 2018 - Т. 11. - № 20. - С. 374-376.
6. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: сайт. – URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_394565/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_394565/) (дата обращения: 15.05.2023). – Текст: электронный.
7. Ключихина, О.А. Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восьмилетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом/ О.А. Ключихина, В.В. Шпрах, Л.В. Стаховская [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2021. - Т. 6. - № 1 - С. 75-80.

8. Леманев, В.Л. Цереброваскулярные заболевания и стенотическое поражение брахиоцефальных артерий: эпидемиология, клиническая картина, лечение/ В.Л. Леманев, В.А. Лукьянчиков, А.А. Беляев // *Consilium Medicum*. - 2019. - №9. - С. 29-32.
9. 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. - С. 58-64.
10. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения/ Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2019. - Т. 18. - № 1. - С. 5-66.
11. Парфенов, В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика / В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая // *Неврологический журнал*. – 2014. – Т. 19. - № 2. – С. 4-10.
12. Парфенов, В.А. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий / В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2014. – № 3. – С. 55–60.
13. Пизова, Н.В. Ишемический инсульт в молодом возрасте и тромбофилии, обусловленные дефицитом или аномалией физиологических антикоагулянтов/ Н.В. Пизова // *Consillium Medicum*. - 2015. - Т. 19. - № 9. - С. 21-26.
14. Пирадов, М.А. Академия инсульта. Цереброваскулярная патология: профилактика, терапия, нейропротекция. Учебно-методическое пособие / М.А. Пирадов, М.М. Танашян, М.Ю. Максимова [и др.]. - Москва: ООО «Медиа Менте», 2017. – 148 с.
15. Пирадов, М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей/ М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танашян. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 272 с.

16. Пирадов, М.А. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения/ М.А. Пирадов, М.М. Танащян, М.Ю. Максимова. - Москва: МЕДпресс-информ, 2018. - 360 с.
17. Подзолков, В.И. Менопаузальная гормональная терапия и сердечно-сосудистая профилактика: желаемое или действительное?/ В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.М. Подзолкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т. 18. - № 3. - С. 94-106.
18. Покровский, А.В. Ишемический инсульт можно предупредить/ А.В. Покровский, В.А. Кияшко // Русский медицинский журнал. - 2003. - № 12. - С. 691.
19. Скворцова, В.И. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2018. - Т. 12. - № 3. - С. 5–12.
20. Стаховская, Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010)/ Л.В. Стаховская, О.А. Клочихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - Т. 113. - № 5. - С. 4-10.
21. Суслина, З.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. – Москва: МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с.
22. Танащян, М.М. Влияние факторов курения на показатели функции эндотелия у пациентов с цереброваскулярной патологией/ М.М. Танащян, А.А. Раскуражев, П.И. Кузнецова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2022. - № 3. - С. 82-80.
23. Танащян, М.М. Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (заключение экспертов)/ М.М. Танащян, Н.А. Шамалов, И.А. Вознюк [и др.] //

- Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2022. - Т. 14. - № 4. - С. 108–113.
24. Максимова, М.Ю. Нейроспецифические белки в оценке состояния ткани мозга при атеротромботическом инсульте (клинико-биохимическое исследование) /М.Ю. Максимова, В.Г. Ионова, Е.Н. Сыскина, А.А. Шабалина, М.В. Костырева, О.А. Сенектутова // *Анналы неврологии*. - 2011. – Т. 5 - № 3. – С. 4-10.
25. Чайковская, А.Д. Роль нейрон-специфической енолазы, глиального фибриллярного кислого белка и NR2-антител в ранней диагностике ишемического инсульта/ А.Д. Чайковская, М.П. Топузова, А.М. Маханова [и др.] // *Трансляционная медицина*. - 2021. - Т. 8. - № 5. - С 5-20.
26. Шаповал, И.Н. *Здравоохранение в России. 2019. - Статистический сборник/ И.Н. Шаповал, С.Ю. Никитина. - Москва: Росстат, 2019. - 170 с.*
27. Abou-Ismael, M.Y. Abou-Ismael, M.Y. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review/ M.Y. Abou-Ismael, D. Citla Sridhar, L. Nayak // *Thrombosis Research*. - 2020. - V. 192. - P. 40-51.
28. Aigner, A. Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults/ A. Aigner, U. Grittner, A. Rolfs [et al.] // *Stroke*. - 2017. - V. 48. - № 7. - P. 1744-1751.
29. AlSiraj, Y. XX sex chromosome complement promotes atherosclerosis in mice/ Y. AlSiraj, X. Chen, S.E. Thatcher [et al.] // *Nature Communications*. - 2019. - V. 10. № 1. - P. 2631.
30. Alves, J.V. Supraphysiological Levels of Testosterone Induce Vascular Dysfunction via Activation of the NLRP3 Inflammasome/ J.V. Alves, R.M. da Costa, C.A. Pereira [et al.] // *Frontiers in Immunology*. - 2020. - V. 11. - P. 1647.
31. Amaya Pascasio, L. Stroke in Young Adults in Spain: Epidemiology and Risk Factors by Age/ L. Amaya Pascasio, M. Blanco Ruiz, R. Milán Pinilla // *Journal of Personalized Medicine*. - 2023. - V. 13. - № 5. - P. 768.
32. Amir, A. Frequency and Characteristics of Metabolic Syndrome in Patients With Ischemic Stroke Admitted to a Tertiary Care Hospital in Karachi/ A. Amir, M.

- Hassan, S. Alvi [et al.] // *The Cureus Journal of Medical Science*. - 2020. - V. 12. - № 7. - P. 9004.
33. Anderson, G.L. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial/ G.L. Anderson, M. Limacher, A.R. Assaf [et al.] // *JAMA*. - 2004. - V. 291. - № 14. - P. 1701-12.
34. Appelros, P. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review/ P. Appelros, B. Stegmayr, A. Terént // *Stroke*. - 2009. - V. 40. - № 4. - P. 1082-90.
35. Aukes, A.M. Long-term cerebral imaging after pre-eclampsia/ A.M. Aukes, J.C. De Groot, M.J. Wiegman [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. - 2012. - V. 119. - № 9. - P. 1117–1122.
36. Ayis, S.A. Sex differences in trajectories of depression symptoms and associations with 10-year mortality in patients with stroke: the South London Stroke Register/ S.A. Ayis, A.G. Rudd, L. Ayerbe, C.D.A. Wolfe // *European Journal of Neurology*. - 2019. - V. 26. - № 6. - P. 872-879.
37. Baba, Y. Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women/ Y. Baba, S. Ishikawa, Y. Amagi [et al.] // *Menopause*. - 2010. - V. 17. - № 3. - P. 506-10.
38. Baigent, C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials/ C. Baigent, L. Blackwell, T.R. Pedersen [et al.] // *The Lancet*. - 2010. - V. 376. - № 9753. - P. 1670-81.
39. Baker, A.E. Estrogen modulates microglial inflammatory mediator production via interactions with estrogen receptor beta/ A.E. Baker, V.M. Brautigam, J.J. Watters // *Endocrinology*. - 2004. - V. 145. - № 11. - P. 5021-32.
40. Balling, M. Elevated LDL Triglycerides and Atherosclerotic Risk/ M. Balling, S. Afzal, G.D. Smith [ et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2023. - V. 81. - № 2. - P. 136-152.

41. Banerjee, C. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study/ C. Banerjee, Y.P. Moon, M.C. Paik [et al.] // *Stroke*. - 2012. - V. 43. - № 5. - P. 1212-7.
42. Bejot, Y. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: The Dijon Stroke Registry/ Y. Bejot, B. Daubail, A. Jacquin [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. - 2014. - V. 85. - P. 509–513.
43. Birnbaum, J. Primary angiitis of the central nervous system/ J. Birnbaum, D.B. Hellmann // *Archives of neurology*. - 2009. - V. 66. - № 6. - P. 704-9.
44. Bolego, C. Macrophage function and polarization in cardiovascular disease: a role of estrogen signaling/ C. Bolego, A. Cignarella, B. Staels, G. Chinetti-Gbaguidi // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2013. - V. 33. - № 6. - P. 1127-34.
45. Brodowski, L. Impaired functional capacity of fetal endothelial cells in preeclampsia/ L. Brodowski, J. Burlakov, S. Hass [et al.] // *PLoS One*. - 2017. - V. 12. - № 5. - P. 0178340.
46. Cao, Y. Analysis of Prognostic Risk Factors for Ischemic Stroke in China: A Multicentre Retrospective Clinical Study; A National Survey in China/ Y. Cao, Y. Chen, X. Zhang, Y. Wang // *Current Neurovascular Research*. - 2022. - V. 19. - № 1. - P. 117-126.
47. Carcel, C. Sex differences in treatment and outcome after stroke: Pooled analysis including 19,000 participants/ C. Carcel, X. Wang, E.C. Sandset [et al.] // *Neurology*. - 2019. - V. 93. - № 24. - P. 2170-2180.
48. Caso, V. Gender differences in patients with acute ischemic stroke/ V. Caso, M. Paciaroni, G. Agnelli [et al.] // *Womens Health*. - 2010. - V. - № 1. - P. 51-7.
49. Cavallaro, M. Stroke and systemic lupus erythematosus: a review/ M. Cavallaro, U. Barbaro, A. Caragliano [et al.] // *European Journal of Rheumatology*. - 2018. - V. 5. - P. 100–107.

- 50.Chen, H. Cerebral small vessel disease or intracranial large vessel atherosclerosis may carry different risk for future strokes/ H. Chen, Y. Pan, L. Zong [et al.] // *Stroke and Vascular Neurology*. - 2020. - V. 5. - № 2. - P. 128-137.
- 51.Chen, R. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes/ R. Chen, B. Ovbiagele, W. Feng // *The American Journal of the Medical Sciences*. - 2016. - V. 351. - № 4. - P. 380-6.
- 52.Cheng, Y.C. Cocaine Use and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults/ Y.C. Cheng, K.A. Ryan, S.A. Qadwai [et al.] // *Stroke*. - 2016. - V. 47. - № 4. - P. 918-22.
- 53.Chiasakul, T. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis/ T. Chiasakul, E. De Jesus, J. Tong [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. - 2019. - V. 8. - № 19. - P. 012877.
- 54.Chistiakov, D.A. Role of androgens in cardiovascular pathology/ D.A. Chistiakov, V.A. Myasoedova, A.A. Melnichenko [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. - 2018. - V. 14. - P. 283-290.
- 55.Cipolla, M.J. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation/M.J. Cipolla, D.S. Liebeskind, S.L. Chan // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. - 2018. - V. 38. - № 12. - P. 2129-2149.
- 56.Cordeau, P.J. Live imaging of neuroinflammation reveals sex and estrogen effects on astrocyte response to ischemic injury/ P.J. Cordeau, M. Lalancette-Hébert, Y.C. Weng, J. Kriz // *Stroke*. - 2008. - V. 39. - № 3. - P. 935-42.
- 57.Darke, S. Psychostimulant Use and Fatal Stroke in Young Adults/ S. Darke, J. Duflou, S. Kaye [ et al.] // *Journal of Forensic Sciences*. - 2019. - V. 64. - № 5. - P. 1421-1426.
- 58.Debette, S. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome/ S. Debette, D. Leys // *The Lancet Neurology*. - 2009. - V. 8. - № 7. - P. 668-78.

59. DeBoer, M.D. Risk of Ischemic Stroke Increases Over the Spectrum of Metabolic Syndrome Severity/ M.D. DeBoer, S.L. Filipp, M. Sims [et al.] // *Stroke*. - 2020. - V. 51. - № 8. - P. 2548-2552.
60. Djoussé, L. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study/ L. Djoussé, D. Levy, E.J. Benjamin [et al.] // *American Journal of Cardiology*. - 2004 - V. 93. - № 6. - P. 710-3.
61. Dong, L. Poststroke Cognitive Outcomes: Sex Differences and Contributing Factors/ L. Dong, E. Briceno, L.B. Morgenstern, L.D. Lisabeth // *Journal of the American Heart Association*. - 2020. - V. 9. - № 14. - P. 016683.
62. Drew, P.D. Female sex steroids: effects upon microglial cell activation/ P.D. Drew, J.A. Chavis // *Journal of Neuroimmunology*. - 2000. - V. 111. - № 1-2. - P. 77-85.
63. Ducros, A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome/ A. Ducros // *The Lancet Neurology*. - 2012. - V. 11. - № 10. - P. 906-17.
64. Eales, J.M. Human Y Chromosome Exerts Pleiotropic Effects on Susceptibility to Atherosclerosis/ J.M. Eales, A.A. Maan, X. Xu [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2019. - V. 39. - № 11. - P. 2386-2401.
65. Edwards, J.D. Young Stroke Survivors With No Early Recurrence at High Long-Term Risk of Adverse Outcomes/ J.D. Edwards, M.K. Kapral, M.P. Lindsay [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. - 2019. - V. 8. - № 1. - P. 010370.
66. Ek, S. Gender differences in health information behaviour: a Finnish population-based survey/ S. Ek // *Health Promotion International*. - 2015. - V. 30. - № 3. - P. 736-45.
67. Ekker, M.S. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults/ M.S. Ekker, E.M. Boot, A.B. Singhal [et al.] // *The Lancet Neurology*. - 2018. - V. 17. - № 9. - P. 790-801.
68. Fairbanks, S.L. Mechanism of the sex difference in neuronal ischemic cell death/ S.L. Fairbanks, J.M. Young, J.W. Nelson [et al.] // *Neuroscience*. - 2012. - V. 219. - P. 183-91.

69. Fairweather, D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis/ D. Fairweather // *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. - 2015. - V. 19. - № 8. - P. 49-59.
70. Falkstedt, D. Body mass index in late adolescence and its association with coronary heart disease and stroke in middle age among Swedish men/ D. Falkstedt, T. Hemmingsson, F. Rasmussen, I. Lundberg // *International Journal of Obesity (2005)*. - 2007. - V. 31. - № 5. - P. 777-83.
71. Fang M.C. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study/ M.C. Fang, D.E. Singer, Y. Chang [et al.] // *Circulation*. - 2005. - V. 112. - № 12. - P. 1687-91.
72. Feigin V.L. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019/ V.L. Feigin, B.A. Stark, C.O. Johnson [et al.] // *The Lancet. Neurology*. - 2021. - V. 20. - № 10. - P. 795-820.
73. Feigin, V.L. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013/ V.L. Feigin, G.A. Roth, M. Naghavi [et al.] // *The Lancet Neurology*. - 2016. - V. 15. - № 9. - P. 913–924.
74. Feigin, V.L. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022/ V.L. Feigin, M. Brainin, B. Norrving [et al.] // *International Journal of Stroke*. - 2022. - V. 17. - № 1. - P. 18-29.
75. Focht, K.L. Gender differences in stroke recognition among stroke survivors/ K.L. Focht, A.M. Gogue, B.M. White, C. Ellis // *Journal of Neuroscience Nursing*. - 2014. - V. 46. - № 1. - P. 18-22.
76. Freitas-Andrade, M. Pannexin1 knockout and blockade reduces ischemic stroke injury in female, but not in male mice / M. Freitas-Andrade, J.F. Bechberger, B.A. MacVicar [et al.] // *Oncotarget*. - 2017. - V. 8. - № 23. - P. 36973-36983.

77. Fullerton, H.J. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities/ H.J. Fullerton, Y.W. Wu, S. Zhao, S.C. Johnston // *Neurology*. - 2003. - V. 61. - № 2. - P.189-94.
78. Gaignard, P. Effect of Sex Differences on Brain Mitochondrial Function and Its Suppression by Ovariectomy and in Aged Mice/ P. Gaignard, S. Savouroux, P. Liere [et al.] // *Endocrinology*. - 2015. - V. 156. - № 8. - P. 2893-904.
79. Gaignard, P. Role of Sex Hormones on Brain Mitochondrial Function, with Special Reference to Aging and Neurodegenerative Diseases/ P. Gaignard, P. Liere, P. Thérond [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. - 2017. - V. 9. - P. 406.
80. Gardener, H. Race and Ethnic Disparities in Stroke Incidence in the Northern Manhattan Study/ H. Gardener, R.L. Sacco, T. Rundek [et al.] // *Stroke*. - 2020. - V. 51. - № 4. - P. 1064-1069.
81. Gasbarrino, K. Importance of sex and gender in ischaemic stroke and carotid atherosclerotic disease/ K. Gasbarrino, D. Di Iorio, S.S. Daskalopoulo // *European Heart Journal*. - 2022. - V. 43. - № 6. - P. 460-473.
82. George, M.G. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults/ M.G. George, X. Tong, B.A. Bowman // *JAMA Neurology*. - 2017. - V. 74. - № 6. - P. 695-703.
83. George, M.G. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update/ M.G. George // *Stroke*. - 2020. - V. 51. - № 3. - P. 729-735.
84. George, M.G. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008/ M.G. George, X. Tong, E.V. Kuklina, D.R. Labarthe // *Annals of Neurology*. - 2011. - V. 70. - № 5. - P. 713-21.
85. Gialeraki, A. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis/ A. Gialeraki, S. Valsami, T. Pittaras [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. - 2018. - V. 24. - № 2. - P. 217-225.
86. Gibson, C.L. Progesterone for the treatment of experimental brain injury; a systematic review/ C.L. Gibson, L.J. Gray, P.M. Bath, S.P. Murphy // *Brain*. - 2008. V. 131. - № 2. - P. 318-28.

87. Gillis, E.E. Sex differences in hypertension: recent advances/ E.E. Gillis, J.C. Sullivan // *Hypertension*. - 2016. - V. 68. - № 6. - P. 1322–1327.
88. Gillum, L.A. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis/ L.A. Gillum, S.K. Mamidipudi, S.C. Johnston // *JAMA*. - 2000. - V. 284. - № 1. - P. 72–78.
89. Gladstone, D.J. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke Update 2020/ D.J. Gladstone, M.P. Lindsay, J. Douketis [et al.] // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. - 2022. - V. 49. - № 3. - P. 315-337.
90. Golomb, M.R. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study/ M.R. Golomb, H.J. Fullerton, U. Nowak-Gottl [et al.] // *Stroke*. - 2009. - V. 40. - № 1. - P. 52-7.
91. Grady, D. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)/ D. Grady, D. Herrington, V. Bittner [et al.] // *JAMA*. - 2002. - V. 288. - № 1. - P. 49-57.
92. Grau, A.J. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank/ A.J. Grau, C. Weimar, F. Buggle [et al.] // *Stroke*. - 2001. - V. 32. - V. 11. P. 2559-66.
93. Guo, J. Gender-specific factors of ischemic stroke among atrial fibrillation patients/ J. Guo, T.J. Guan, Y.L. Liu [et al.] // - 2019. - V. 53. - № 11. - P. 1136-1140.
94. Gupta, N.C. Soluble epoxide hydrolase: sex differences and role in endothelial cell survival/ N.C. Gupta, C.M. Davis, J.W. Nelson [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2012. - V. 32. - № 8. - P. 1936-42.
95. Guzeldag, S. The Effect of Age and Sex on Ischemic Stroke: A Single-Centred Neuro-Intensive Care Unit Experience/ S. Guzeldag // *Acta Neurologica Taiwanica*. - 2022. - V. 31. - № 4. - P. 145-153.

96. Hackett, M.L. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies/ M.L. Hackett, C. Yapa, V. Parag, C.S. Anderson // *Stroke*. - 2005. - V. 36. № 6. - P. 1330–1340.
97. Hartman, R.J.G. Sex-dependent gene regulation of human atherosclerotic plaques by DNA methylation and transcriptome integration points to smooth muscle cell involvement in women/ R.J.G. Hartman, M.A. Siemelink, S. Haitjema [et al.] // *Atherosclerosis Journal*. - 2021. - V. 331. - P. 227;
98. Hartman, R.J.G. Sex-Stratified Gene Regulatory Networks Reveal Female Key Driver Genes of Atherosclerosis Involved in Smooth Muscle Cell Phenotype Switching/ R.J.G. Hartman, K. Owsiany, L. Ma [et al.] // *Circulation*. - 2021. - V. 143. - № 7 - P. 713-726.
99. Hernández, M.V. A comparison of location of acute symptomatic vs. 'silent' small vessel lesions/ M.V. Hernández, L.C. Maconick, S.M. Maniega [et al.] // *International Journal of Stroke*. - 2015. - V. 10. - № 7. - P. 1044-50.
100. Heron, M. Deaths: leading causes for 2019/ M. Heron // *National Vital Statistics Reports*. - 2021. - V. 70. - № 9. - P. 1–114.
101. Herrington, D.M. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis/ D.M. Herrington, D.M. Reboussin, K.B. Brosnihan, [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2000. - V. 343. - № 8. - P. 522-9.
102. Hilser, J.R. Effect of menopausal hormone therapy on methylation levels in early and late postmenopausal women/ J.R. Hilser, J.A. Hartiala, I. Sriprasert [et al.] // *Clinical Epigenetics*. - 2022. - V. 14. - № 1. - P. 90
103. Hodis, H.N. ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol/ H.N. Hodis, W.J. Mack, V.W. Henderson [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2016. - V. 374. - № 13. - P. 1221-31.
104. Hodis, H.N. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-

- blind, placebo-controlled trial/ H.N. Hodis, W.J. Mack, R.A. Lobo [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. - 2001. - V. 135. - № 11. - P. 939-53.
105. Holmqvist, M. Stroke in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of population-based cohort studies/ M. Holmqvist, J.F. Simard, K. Asplund, E.V. Arkema // *RMD Open*. - 2015. - V. 1. - № 1. - P. 000168.
106. Horn, J.W. Obesity and Risk for First Ischemic Stroke Depends on Metabolic Syndrome: The HUNT Study/ J.W. Horn, J.W.T Feng, B. Mørkedal // *Stroke*. - 2021. - V. 52. - № 11. - P. 3555-3561.
107. Hulley, S. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group / S. Hulley, D. Grady, T. Bush [et al.] // *JAMA*. - 1998. - V. 280. - № 7. - P. 605-13.
108. Ikehara, S. Alcohol consumption and risks of hypertension and cardiovascular disease in Japanese men and women/ S. Ikehara, H. Iso // *Hypertension Research*. - 2020. - V. 43. - № 6. - P. 477-481.
109. Jaffre, A. Tobacco use and cryptogenic stroke in young adults/ A. Jaffre, J.B. Ruidavets, N. Nasr [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. - 2015. - V. 24. - P. 2694–2700.
110. James, A.H. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium/ A.H. James, C.D. Bushnell, M.G. Jamison, E.R. Myers // *Obstetrics & Gynecology*. - 2005. - V. 106. - № 3. - P. 509–516.
111. Ji, H. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes/ H. Ji, T.J. Niiranen, F. Rader [et al.] // *Circulation*. - 2021. - V. 143. - № 7. - P. 761-763.
112. Ji, R. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis/ R. Ji, L.H. Schwamm, M.A. Pervez, A.B. Singhal // *JAMA Neurology*. - 2013. - V. 70. - № 1. - P. 51-7.
113. Jiang, B. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis/ B. Jiang, K.A. Ryan, A. Hamedani [et al.] // *Stroke*. - 2014. - V. 45. - № 4. - P. 961-7.

114. Jiménez, M.C. Racial Variation in Stroke Risk Among Women by Stroke Risk Factors/ M.C. Jiménez, J.E. Manson, N.R. Cook [et al.] // *Stroke*. - 2019. - V. 50. - № 4. - P. 797-804.
115. Jin, J.L. Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort study/ J.L. Jin, H.W. Zhang, Y.X. Cao [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. - 2020. - V. 19. - № 1. - P. 45.
116. Johansson, T. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk/ T. Johansson, P. Fowler, W.E. Ek [et al.] // *Stroke*. - 2022. - V. 53. - № 10. - P. 3107-3115.
117. 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 [et al.] // *The Lancet. Neurology*. - 2019. - V. 18. - № 5. - P. 439-458.
118. Juli, C. The number of risk factors increases the recurrence events in ischemic stroke/ C. Juli, H. Heryaman, Arnengsih [et al.] // *European Journal of Medical Research*. - 2022. - V. 27. - № 1. - P. 138.
119. Kamel, H. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period/ H. Kamel, B.B. Navi, N. Sriram [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2014. - V. 370. - № 14. - P. 1307–1315.
120. Kautzky-Willer, A. Editorial: Sex and Gender Aspects in Diabetes/ A. Kautzky-Willer, M. von Euler, S. Oertelt-Prigione // *Frontiers in Endocrinology*. - 2019. - V. 10. P. 813.
121. Kautzky-Willer, A. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus/ A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, G. Pacini // *Endocrine Reviews*. - 2016. - V. 37. - № 3. - P. 278-316.
122. Kemmeren, J.M. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke/ J.M. Kemmeren, B.C. Tanis, M.A. van den Bosch [et al.] // *Stroke*. - 2002. - V. 33. - № 5. - P. 1202–1208.

123. Kernan, W.N. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack/ W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black [et al.] // *Stroke*. - 2014. - V. 45. - № 7. - P. 2160-236.
124. Kernan, W.N. Obesity increases stroke risk in young adults: opportunity for prevention/ W.N. Kernan, J.L. Dearborn // *Stroke*. - 2015. - V. 46. - № 6. - P. 1435-6.
125. Kienitz, T. Testosterone and blood pressure regulation/T. Kienitz, M. Quinkler // *Kidney and Blood Pressure Research*. - 2008. - V. 31. - № 2. - P. - 71-9.
126. Kissela, B.M. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population/ B.M. Kissela, J.C. Khoury, K. Alwell [et al.] // *Neurology*. - 2012. - V. 79. - № 17. - P. 1781-7.
127. Klein, S.L. Sex differences in immune responses/S.L. Klein, K. L. Flanagan // *Nature Reviews Immunology*. - 2016. - V. 16. - № 10. - P. 626-38.
128. Kolmos, M. Recurrent Ischemic Stroke - A Systematic Review and Meta-Analysis/ M. Kolmos, L. Christoffersen, C. Kruuse // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. -2021. - V. 30. - № 8. - P. 105935.
129. Kujovich, J.L. Factor V Leiden thrombophilia/ J.L. Kujovich – Text: electronic // GeneReviews [Internet]. - 2018. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/> (Accessed: 12.06.2023).
130. Lanz, J. Stroke in adults with congenital heart disease: incidence, cumulative risk, and predictors/ J. Lanz, J.M. Brophy, J. Therrien [et al.] // *Circulation*. - 2015. - V. 132. - P. 2385–2394.
131. Larsson, S.C. Smoking and stroke: A mendelian randomization study/ S.C. Larsson, S. Burgess, K. Michaëlsson // *Annals of Neurology*. - 2019. - V. 86. - № 3. - P. 468-471.
132. Lau, K.K. Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Recurrent Vascular Events in Chinese Patients With Ischemic Stroke With and Without

- Significant Atherosclerosis/ K.K. Lau, B.J. Chua, A. Ng [et al.] // Journal of the American Heart Association. - 2021. - V. - 10. - № 16. - P. 021855.
133. Li, B. "Smoking paradox" is not true in patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis/ B. Li, D. Li, J.F. Liu [et al.] // Journal of Neurology. - 2021. - V. 268. - № 6. - P. 2042-2054.
134. Li, X. Metabolic syndrome and stroke: A meta-analysis of prospective cohort studies/ X. Li, X. Li, H. Lin [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. - 2017. - V. 40. - P. 34–38.
135. Liberale, L. Impact of Red Wine Consumption on Cardiovascular Health/ L. Liberale, A. Bonaventura, F. Montecucco [et al.] // Current Medicinal Chemistry. - 2019. - V. 26. - № 19. - P. 3542-3566.
136. Link, J.C. Increased high-density lipoprotein cholesterol levels in mice with XX versus XY sex chromosomes/ J.C. Link, X. Chen, C. Prien [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2015. - V. 35. - № 8. - P. 1778-86.
137. 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 [et al.] // Stroke. - 2009. - V. 40. - № 4. - P. 1044-9.
138. Liu, F. Changes in experimental stroke outcome across the life span/ F. Liu, R. Yuan, S.E. Benashski, L.D. McCullough // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. - 2009. - V. 29. - № 4. - P. 792-802.
139. Liu, F. Sex differences in caspase activation after stroke/ F. Liu, Z. Li, J. Li [et al.] // Stroke. - 2009. - V. 40. - № 5. - P. 1842-8.
140. Liu, F. Sex differences in the response to poly(ADP-ribose) polymerase-1 deletion and caspase inhibition after stroke/ F. Liu, J. Lang, J. Li [et al.] // Stroke. - 2011 - V. 42. - № 4. - P. 1090-6.
141. Lovering, C. Statistics on Stroke 2020/ C. Lovering, P. Fagerström, A. Simi // The national board of health and welfare. - 2021. - V. 12. - P. 7644.

142. Luo, J. Cigarette smoking and risk of different pathogenic types of stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis/ J. Luo, X. Tang, F. Li [et al] // *Frontiers in Neurology*. - 2022. - V. 12. - P. 772373.
143. Maaijwee, N.A. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences/ N.A. Maaijwee, L.C. Rutten-Jacobs, P. Schaapsmeeders [et al.] // *Nature Reviews Neurology*. - 2014. - V. 10. - № 6. - P. 315-25.
144. MacClellan, L.R. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study/ L.R. MacClellan, W. Giles, J. Cole [et al.] // *Stroke*. - 2007. - V. 38. - № 9. - P. 2438-45.
145. 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. 1540-7.
146. Madsen, T.E. Impact of Conventional Stroke Risk Factors on Stroke in Women: An Update/ T.E. Madsen, V.J. Howard, M. Jiménez [et al.],» *Stroke*. - 2018. - V. 49. - № 3. - P. 536-542.
147. Madsen, T.E. Sex and Race Differences in the Risk of Ischemic Stroke Associated With Fasting Blood Glucose in REGARDS/ T.E. Madsen, D.L. Long, A.P. Carson [et al.] // *Neurology*. - 2021. - V. 97. - № 7. - P. 684-694.
148. Mainz, J. Disentangling Sex Differences in Use of Reperfusion Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke/ J. Mainz, G. Andersen, J.B. Valentin [et al.] // *Stroke*. - 2020. - V. 51. - № 8. - P. 2332-2338.
149. Majid, Z. Protein C Deficiency as a Risk Factor for Stroke in Young Adults: A Review/ Z. Majid, F. Tahir, J. Ahmed [et al.] // *The Cureus Journal of Medical Science*. - 2020. - V. 12. - № 3. - P. 7472.
150. 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.
151. Maraka, S. Sex Steroids and Cardiovascular Outcomes in Transgender Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis/ S. Maraka, N. Singh

- Ospina, R. Rodriguez-Gutierrez [et al] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2017. - V. 102. - № 11. - P. 3914-3923.
152. Marini, C. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study/ C. Marini, F. De Santis, S. Sacco [et al.] // *Stroke*. - 2005. - V. 36. - № 6. - P. 1115-9.
153. Marini, C. Incidence of stroke in young adults: a review/ C. Marini, T. Russo, G. Felzani // *Stroke Research and Treatment*. - 2010. - V. 2011. - P. 535672.
154. Martin, E. Epigenetics and preeclampsia: defining functional epimutations in the preeclamptic placenta related to the TGF- $\beta$  pathway/ E. Martin, P.D. Ray, L. Smeester [et al.] // *PLoS One*. - 2015. - V. 10. - № 10. - P. 0141294.
155. Martin, R.C. Gender-Specific Differences for Risk of Disability and Death in Atrial Fibrillation-Related Stroke/ R.C. Martin, W.S. Burgin, M.B. Schabath [et al.] // *American Journal of Cardiology*. - 2017. - V. 119. - № 2. - P. 256-261.
156. Masjuan, J. Plan de asistencia sanitaria al ICTUS II. 2010/ J. Masjuan, J. Álvarez-Sabín, J. Arenillas [et al.] // *Neurologia*. - 2011. - V. 26. - P. 383–396.
157. McCullough, L.D. Stroke sensitivity in the aged: sex chromosome complement vs. gonadal hormones/ L.D. McCullough, M.A. Mirza, Y. Xu // *Aging (Albany NY)*. - 2016. - V. 8. - № 7. - P. 1432-41.
158. McDermott, M. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke/ M. McDermott, E.C. Miller, T. Rundek [et al.] // *Stroke*. - 2018. - V. 49. - № 3. - P. 524–530.
159. Migdady, I. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review/ I. Migdady, A. Russman, A. B Buletko // *Seminars in Neurology* - 2021. - V. 41. - № 4. - P. 348-364.
160. Miller, E.C. Infections and risk of peripartum stroke during delivery admissions/ E.C. Miller, M. Gallo, E.R. Kulick [et al.] // *Stroke*. - 2018. - V. 49. - № 5. - P. 1129–1134.

161. Miller, E.C. Risk of pregnancy-associated stroke across age groups in New York State/ E.C. Miller, H.J. Gatollari, G. Too [et al.] // *JAMA Neurology*. - 2016. - V. 73. - № 12. - P. 1461–1467.
162. Mitchell, A.B. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults/ A.B. Mitchell, J.W. Cole, P.F. McArdle [et al.] // *Stroke*. - 2015. - V. 46. - № 6. - P. 1690-2.
163. Mittal, P. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, and stroke/ P. Mittal, G. Quattrocchi, I. Tohidi-Esfahani [et al.] // *International Journal of Stroke*. - 2023. - V. 18. - № 4. - P. 383-391.
164. Mochari-Greenberger, H. National women's knowledge of stroke warning signs, overall and by race/ethnic group / H. Mochari-Greenberger, A. Towfighi, L. Mosca // *Stroke*. - 2014. - V. 45. - № 4. - P. 1180-2.
165. National Organization of Rare Diseases. Arteritis, Takayasu : website. - URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7730/takayasu-arteritis/diagnosis> (Accessed 16.06.2023). - Text: electronic.
166. National Organization of Rare Diseases. Fabry Disease: website. - URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6400/fabry-disease> (Accessed 16.06.2023). - Text: electronic.
167. National Organization of Rare Diseases. Giant Cell Arteritis: website. - URL:<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/9615/giant-cell-arteritis/living> (Accessed 16.06.2023). - Text: electronic.
168. Nedeltchev, K. Ischaemic stroke in young adults: Predictors of outcome and recurrence/ K. Nedeltchev, T. A Der Maur, D. Georgiadis [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. - 2005. - V. 76. - P. 191.
169. Nikolopoulos, D. Cerebrovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Management/ D. Nikolopoulos, A. Fanouriakis, D.T. Boumpas // *Mediterranean Journal of Rheumatology*. - 2019. - V. 30. - № 1. - P. 7-15.

170. Norman, K. Sex Differences in Ischemic Stroke Within the Younger Age Group: A Register-Based Study/ K. Norman, M. Eriksson, M. von Euler // *Frontiers in Neurology* - 2022. - № 13. - P. 793181.
171. 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 [et al.] // *Lancet*. - 2016- V. 388. - № 10046. - P. 761-75.
172. Ohlsson, C. BMI increase through puberty and adolescence is associated with risk of adult stroke/ C. Ohlsson, M. Bygdell, A. Sundén [et al.] // *Neurology*. - 2017. - V. 89. - № 4. - P. 363-369.
173. Ospel, J. Sex and Gender Differences in Stroke and Their Practical Implications in Acute Care/ J. Ospel, N. Singh, A. Ganesh, M. Goyal // *Journal of Stroke*. - 2023. - V. 25. - № 1. - P. 16-25.
174. Parikh, T. Pediatric Sickle Cell Disease and Stroke: A Literature Review / T. Parikh, A. Goti, K. Yashi [et al.] // *The Cureus Journal of Medical Science*. - 2023. - V. 15. - № 1. - P. 34003.
175. Peters, S.A. 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. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // *The Lancet*. - 2014. - V. 383. - № 9933. - P. 1973–1980.
176. Peters, S.A. 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. Peters, Y. Singhatheh, D. Mackay [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2016. - V. 248. - P. 123-31.
177. Peters, S.A.E. Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study/ S.A.E. Peters, C. Carcel, E.R.C. Millett, M. Woodward // *Neurology*. 2020. - V. 95. - № 20. - P. 2715-2726.

178. Petrea, R.E. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study / R.E. Petrea, A.S. Beiser, S. Seshadri [et al.]// *Stroke*. - 2009. - V. 40. - № 4. - P. 1032-7.
179. Pezzini, A. Italian Project on Stroke in Young Adults Investigators. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: the italian project on stroke in young adults// A. Pezzini, M. Grassi, C. Lodigiani [et al.] // *Stroke*. - 2011. - V. 42. - № 1. - P. 17-21.
180. Poynter, B. Sex differences in the prevalence of poststroke depression: a systematic review/ B. Poynter, M. Shuman, N. Diaz-Granados [et al.] // *Psychosomatics*. - 2009. - V. 50. - № 6. - P. 563–569.
181. Previtali, E. Risk factors for venous and arterial thrombosis/ E. Previtali, P. Bucciarelli, S.M. Passamonti, I. Martinelli // *Blood Transfusion*. - 2011. - V. 9. - № 2. - P. 120-38.
182. Putaala, J. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry/ J. Putaala, A.J. Metso, T.M. Metso // *Stroke*. - 2009. - V. 40. - № 4. - P. 1195-203.
183. Putaala, J. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study/ J. Putaala, N. Yesilot, U. Waje-Andreassen [et al.] // *Stroke*. - 2012. - V. 43. - № 10. - P. 2624-30.
184. Putaala, J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis/ J. Putaala // *European Stroke Journal*. - 2016. - V. 1. - № 1. P. - 28-40.
185. Putaala, J. Ischemic Stroke in Young Adults/ J. Putaala // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. - 2020. - V. 26. - № 2. - P. 386-414.
186. Qiu, Y. Dihydrotestosterone suppresses foam cell formation and attenuates atherosclerosis development/ Y. Qiu, T. Yanase, H. Hu [et al.] // *Endocrinology*. - 2010. - V. 151. - № 7. - P. 3307-16.

187. Ramirez, L. Trends in Acute Ischemic Stroke Hospitalizations in the United States/ L. Ramirez, M.A. Kim-Tenser, N. Sanossian [et al.] // Journal of the American Heart Association. - 2016. - V. 5. - P. 1–8.
188. Ramotowski, B. Smoking and cardiovascular diseases: paradox greater than expected/ B. Ramotowski, P.A. Gurbel, U. Tantry, A. Budaj // Polish Archives of Internal Medicine. - 2019. - V. 129. - № 10. - P. 700-6.
189. Rathfoot, C. Gender differences in comorbidities and risk factors in ischemic stroke patients with a history of atrial fibrillation/ C. Rathfoot, C. Edrissi, C. B. Sanders [et al.] // BMC Neurology. - 2021. - V. 21. - № 1. - P. 209.
190. Razmara, A. Estrogen suppresses brain mitochondrial oxidative stress in female and male rats/ A. Razmara, S.P. Duckles, D.N. Krause, V. Procaccio // Brain Research. - 2007. V. 1176. - P. 71-81.
191. Reeves, M.J. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes/ M.J. Reeves, C.D. Bushnell, G. Howard [et al.] // The Lancet Neurology. - 2008. -V. 7. - № 10. - P 915-926.
192. Rexrode, K.M. The Impact of Sex and Gender on Stroke/ K. M. Rexrode, T.E.Madsen, A.X.Y. Yu [et al.] // Circulation Research. - 2022. - V. 130 - № 4. - P.. 512-528.
193. Roewer, L. Analysis of Y chromosome STR haplotypes in the European part of Russia reveals high diversities but non-significant genetic distances between populations/ L. Roewer, S. Willuweit, C. Krüger [et al.] // International Journal of Legal Medicine. - 2008. - V. - 122. - № 3. - P.219-23.
194. Roger, V.L. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics/ V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones [et al.] // American Heart Association, Circulation. - 2012. V. - 125. - № 1. - P. 2-220.
195. Rossouw, J.E. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause/ J.E. Rossouw, R.L. Prentice, J.E. Manson [et al.] // JAMA. - 2007. - V. 297. - № 13. - P. 1465-77.

196. 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.
197. 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.
198. Rupareliya, C. Moyamoya disease / C. Rupareliya, L. Forshing. - Text: electronic: // StatPearls [Internet]. - 2023. - URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/moyamoya-disease>. (Accessed 15.06. 2023).
199. Saini, V. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions/ V. Saini , L. Guada, D. R. Yavagal // *Neurology*. - V. 97. - № 20. - P. 6-16.
200. Sakata, A. Sex-different effect of angiotensin II type 2 receptor on ischemic brain injury and cognitive function/ A. Sakata, M. Mogi, J. Iwanami [et al.] // *Brain Research*. - 2009. - V. 1300 - P. 14-23.
201. Salehi Omran, S. National Trends in Hospitalizations for Stroke Associated With Infective Endocarditis and Opioid Use Between 1993 and 2015/ S. Salehi Omran, A. Chatterjee, M.L. Chen [et al.] // *Stroke*. - 2019. - V. 50. - № 3. - P. 577-582.
202. Sarwar, N. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies/ N. Sarwar, P. Gao, S.R. Seshasai [et al.] // *The Lancet*. - 2010. - V. 375. - № 9733. - P. 2215-22.
203. Saver, J.L. Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review/ J.L. Saver, H.P. Mattle, D. Thaler // *Stroke*. - 2018. - V. 49. - № 6. - P. 1541-1548.
204. Schürks, M. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis/ M. Schürks, P.M. Rist, M.E. Bigal [et al.] // *BMJ*. - 2009. - V. 339. - P. 3914.

205. Scott, C.A. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy/ C.A. Scott, S. Bewley, A. Rudd [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. - 2012. - V. 120. - № 2 Pt 1. - P. 318–324.
206. Seshadri, S. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study/ S. Seshadri, A. Beiser, M. Kelly-Hayes [et al.] // *Stroke*. - 2006. - V. 37. - № 2 - P. 345-350.
207. Shang, Y. Association of diabetes with stroke and post-stroke dementia: A population-based cohort study/ Y. Shang, L. Fratiglioni, A. Marseglia [et al.] // *Alzheimer's & Dementia Journal*. - 2020. - V. 16. - № 7. - P. 1003-1012.
208. Sheikh, H.U. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: a systematic review/ H.U. Sheikh, J. Pavlovic, E. Loder, R. Burch // *Headache*. - 2018. - V. 58. - № 1. - P. 5–21.
209. Shi, Y. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies/ Y. Shi, L. Guo, Y. Chen [et al.] // *Folia Neuropathologica*. - 2021. - V. 59. - № 4. - P. - 378-385.
210. Shumaker, S.A. WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial/ S.A. Shumaker, C. Legault, S.R. Rapp [et al.] // *JAMA*. - 2003. - V. 289. - № 20. - P. 2651-62.
211. Silventoinen, K. Association of body size and muscle strength with incidence of coronary heart disease and cerebrovascular diseases: a population-based cohort study of one million Swedish men/ K. Silventoinen, P.K. Magnusson, P. Tynelius [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. - 2009. - V. 38. - № 1. - P. 110-8.
212. Simon, J.A. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS)/ J.A. Simon, J. Hsia, J.A. Cauley [et al.] // *Circulation*. - 2001. - V. 103. - № 5. - P. 638-42.

213. Singhal, A.B. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents/ A.B. Singhal, J. Biller, M.S. Elkind [et al.] // *Neurology*. - 2013. - V. 81. - № 12. - P. 1089-97.
214. Sloan, M.A. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study/ M.A. Sloan, S.J. Kittner, B.R. Feeser [et al.] // *Neurology*. - 1998. - V. 50. - № 6. - P. 1688-93.
215. Srinivasan, S. Oxidative stress induced mitochondrial protein kinase A mediates cytochrome c oxidase dysfunction/ S. Srinivasan, J. Spear, K. Chandran [et al.] // *PLoS One*. - 2013. - V. 8. - № 10. - P. 77129.
216. Steger, C. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry/ C. Steger, A. Pratter, M. Martinek-Bregel [et al.] // *European Heart Journal*. - 2004. - V. 25. - № 19. - P. 1734-40.
217. Swartz, R.H. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis/ R.H. Swartz, M.L. Cayley, N. Foley [et al.] // *International Journal of Stroke*. - 2017. - V. 12. - № 7. - P. 687-697.
218. Tait, R.C. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population/ R.C. Tait, I.D. Walker, D.J. Perry [et al.] // *British Journal of Haematology*. - 1994. - V. 87. - № 1. - P. 106-12.
219. Talahma, M. Sickle Cell Disease and Stroke / M. Talahma, D. Strbian, S. Sundararajan// *Stroke*. - 2014. - V. 45. - P. 98–100.
220. Tietjen, G.E. Hypercoagulability and Migraine/ G.E. Tietjen, S.A. Collins // *Headache*. - 2018. - V. 58. - № 1. - P. 173-183.
221. Topcuoglu, M.A. Hemorrhagic Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Features and Mechanisms/ M.A. Topcuoglu, A.B. Singhal // *Stroke*. - 2016. - V. 47. - № 7. - P. 1742-7.
222. Toth, P.P. Statins: Then and Now/ P.P. Toth, M. Banach// *Methodist DeBakey Cardiovascular J*. - 2019. - V. - 15. - № 1. - P. 23-31.

223. Touzé, E. Fibromuscular Dysplasia and Its Neurologic Manifestations: A Systematic Review/ E. Touzé, A.M. Southerland, M. Boulanger [et al.] // *JAMA Neurology*. - 2019. - V. 76. - № 2. - P. 217-226.
224. Toyoda, K. Japan Stroke Data Bank Investigators. Twenty-Year Change in Severity and Outcome of Ischemic and Hemorrhagic Strokes/ K. Toyoda, S. Yoshimura, M. Nakai [et al.] // *JAMA Neurology*. - 2022. - V. 79. - № 1. - P. 61-69.
225. Tsao, C.W. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023/ C.W. Tsao, A.W. Aday, Z.I. Almarzooq [et al.] // American Heart Association, *Circulation*. - 2023. - V. 147. - № 8. - P. 93-621.
226. Turtzo, L.C. Sex differences in stroke/ L.C. Turtzo, L.D. McCullough // *Cerebrovascular Diseases*. - 2008. - V.26. - № 5. - P.462-474.
227. Tuttolomondo, A. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome/ A. Tuttolomondo, A. Pinto, G. Salemi [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. - 2008. - V. 18. - № 2. - P. 152-7.
228. Uchida, K. Sex Differences in Management and Outcomes of Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion/ K. Uchida, S. Yoshimura, N. Sakai [et al.] // *Stroke*. - 2019. - V. 50. - № 7. - P. 1915-1918.
229. Verduzco, L.A. Sickle cell disease and stroke/ L.A.Verduzco, D.G. Nathan // *Blood*. - 2009. - V. 114. - № 25. - P. 5117-25.
230. Verweij, S.L. CCR2 expression on circulating monocytes is associated with arterial wall inflammation assessed by 18F-FDG PET/CT in patients at risk for cardiovascular disease/ S.L. Verweij, R. Duivenvoorden, L.C.A. Stiekema [et al.] // *Cardiovascular Research Journal*. - 2018. - V. 114. - № 3. - P. 468-475.
231. Viscoli, C.M. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke/ C.M. Viscoli, L.M. Brass, W.N. Kernan [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2001. - V. 345. - № 17. - P. 1243-9.

232. Volz, M. Gender differences in post-stroke depression: A longitudinal analysis of prevalence, persistence and predictive value of known risk factors/ M. Volz, S. Ladwig, K. Werheid // *Neuropsychological Rehabilitation*. - 2021. - V. 31. - № 1. P. 1-17.
233. Wassertheil-Smoller, S. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative/ S. Wassertheil-Smoller, G. Anderson, B.M. Psaty [et al.] // *Hypertension*. - 2000. - Vol. 36. - № 5. - P. 780-9.
234. Weir, C.J. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study/ C.J. Weir, G.D. Murray, A.G. Dyker, K.R. Lees // *BMJ*. - 1997. - V. 314. - № 7090. - P. 1303-6.
235. Wendorff, C. Carotid Plaque Morphology Is Significantly Associated With Sex, Age, and History of Neurological Symptoms/ C. Wendorff, H. Wendorff, J. Pelisek [et al.] // *Stroke*. - 2015. - V. 46. - № 11. - P. 3213-9.
236. Wenger, N.K. Women, hypertension, and the Systolic Blood Pressure Intervention/ N.K. Wenger, K.C. Ferdinand, C.N. Bairey Merz [et al.] // *The American Journal of Medicine*. - 2016. - V. 129. - № 10. - P. 1030–1036.
237. Willers, C. Sex as predictor for achieved health outcomes and received care in ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: a register-based study/ C. Willers, I. Lekander, E. Ekstrand [et al.] // *Biology of Sex Differences*. - 2018. - V. 9. - № 1. - P. 11.
238. Wintzer-Wehekind, J. Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism/ J. Wintzer-Wehekind, A. Alperi, C. Houde [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2019. - V. 73. - № 3. - P. 278-287.
239. Wong, R. Progesterone treatment for experimental stroke: an individual animal meta-analysis/ R. Wong, C. Renton, C.L. Gibson [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. - 2013. - V. 33. - № 9. - P. 1362-72.

240. World Health Organization: official website. - URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Accessed on 30.03.2021). - Text: electronic.
241. Wright, J.T. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control/ J.T. Wright, J.D. Williamson, P.K. Whelton [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2015. - V. 373. - № 22. - P. 2103–2116.
242. Wu, P. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis/ P. Wu, R. Haththotuwa, C.S. Kwok [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. - 2017. - V. 10. - № 2. - P. 10.
243. Xu, G. Dose-Dependent Influences of Ethanol on Ischemic Stroke: Role of Inflammation/ G. Xu, C. Li, A.L. Parsiola // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. - 2019. - № 13. - P. 6.
244. Yang, S.H. Estrogen receptor beta as a mitochondrial vulnerability factor/ S.H. Yang, S.N. Sarkar, R. Liu [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. - 2009. - V. 284. - № 14. - P. 9540-8.
245. Zaric, B.L. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia/ B.L. Zaric, M. Obradovic, V. Bajic [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. - 2019. - V. 26. - № 16. - P. 2948-2961.
246. Zhang, W. Role of soluble epoxide hydrolase in the sex-specific vascular response to cerebral ischemia/ W. Zhang, J.J. Iliff, C.J. Campbell [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. - 2009. - V. 29. - № 8. - P. 1475-81.
247. Zhong, X. Immunomodulatory role of estrogen in ischemic stroke: neuroinflammation and effect of sex/ X. Zhong, Y. Sun, Y. Lu, L. Xu // *Frontiers in Immunology*. - 2023. - V. 14. - P. 1164258.
248. Zhou, C. Preeclampsia downregulates microRNAs in fetal endothelial cells: roles of miR-29a/c-3p in endothelial function/ C. Zhou, Q.Y. Zou, H. Li [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2017. - V. 102. - № 9. - P. 3470–3479.

249. Zhu, J. Editorial: the role of diabetes in the pathophysiology and prognosis of ischemic stroke/ J. Zhu, Y. Jiang // *Frontiers in Endocrinology*. - 2023. - V. 14. - P. 1207537.

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

250. 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.
251. Максимова, М.Ю. Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет/ М.Ю. Максимова, В.Ю. Сазонова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2023. — Т. 15. — № 4. — С. 38–44.
252. Максимова, М. Ю. Факторы риска, связанные с развитием основных подтипов ишемического инсульта, у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет/ М.Ю. Максимова, В.Ю. Сазонова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. — 2022. — Т. 122 — № 12-2. — С. 5–11.
253. Максимова, М. Ю. Факторы, определяющие развитие основных подтипов ишемического инсульта у женщин среднего и пожилого возраста/ М.Ю. Максимова, В.Ю. Сазонова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2023. — Т. 17 — № 1. — С. 5–13.
254. Максимова, М. Ю. Ишемический инсульт в артериях вертебробазилярной системы: факторы риска у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста/ М.Ю. Максимова, В.Ю. Сазонова // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2023. — Т. 2. — С. 27–31.

## СПИСОК ТАБЛИЦ

<b>Таблица 1</b> Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по полу и возрастным группам .....	57
<b>Таблица 2</b> Распределение пациентов с ишемическим инсультом по патогенетическим подтипам TOAST .....	58
<b>Таблица 3</b> Сравнение распространенности факторов риска и данных лабораторных и физикальных характеристик у мужчин и женщин с ИИ в возрасте 45-74 лет .....	59
<b>Таблица 4</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 45 до 74 лет в группе с ИИ и группе сравнения.....	61
<b>Таблица 5</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 45 до 74 лет в группе с атеротромботическим инсультом и в группе сравнения .....	63
<b>Таблица 6</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 45 до 74 лет в группе с кардиоэмболическим инсультом и в группе сравнения.....	65
<b>Таблица 7</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 45 до 74 лет в группе с лакунарным инсультом и в группе сравнения .....	68
<b>Таблица 8</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 45 до 59 лет в группе с ИИ и в группе сравнения .....	70
<b>Таблица 9</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у мужчин от 60 до 74 лет в группе с ИИ и в группе сравнения .....	72
<b>Таблица 10.</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин от 45 до 74 лет в группе с ИИ и в группе сравнения .....	74
<b>Таблица 11</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин от 45 до 74 лет в группе с атеротромботическим инсультом и в группе сравнения .....	76
<b>Таблица 12</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин от 45 до 74 лет в группе с кардиоэмболическим инсультом и в группе сравнения.....	79

<b>Таблица 13</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин от 45 до 74 лет в группе с лакунарным инсультом и в группе сравнения .....	81
<b>Таблица 14</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин в возрасте от 45 до 59 лет в группе с ИИ и в группе сравнения .....	83
<b>Таблица 15</b> Описательные статистики и результаты сравнения данных у женщин от 60 до 74 лет в группе с ИИ и в группе сравнения .....	85
<b>Таблица 16</b> Многофакторная модель развития ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет.....	87
<b>Таблица 17</b> Многофакторная модель развития атеротромботического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет .....	89
<b>Таблица 18</b> Многофакторная модель развития кардиоэмболического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет .....	90
<b>Таблица 19</b> Многофакторная модель развития лакунарного инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет .....	92
<b>Таблица 20</b> Многофакторная модель развития ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 59 лет.....	93
<b>Таблица 21</b> Многофакторная модель развития ИИ у мужчин в возрасте от 60 до 74 лет.....	94
<b>Таблица 22</b> Многофакторная модель развития ИИ у женщин в возрасте от 45 до 74 лет.....	96
<b>Таблица 23</b> Многофакторная модель развития атеротромботического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет .....	98
<b>Таблица 24</b> Многофакторная модель развития кардиоэмболического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет .....	100
<b>Таблица 25</b> Многофакторная модель развития лакунарного инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет .....	102
<b>Таблица 26</b> Многофакторная модель развития ИИ у женщин в возрасте от 45 до 59 лет.....	103
<b>Таблица 27</b> Многофакторная модель развития ИИ у женщин в возрасте от 60 до 74 лет.....	105

## СПИСОК РИСУНКОВ

<b>Рисунок 1</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет .....	88
<b>Рисунок 2</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития атеротромботического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет .....	89
<b>Рисунок 3</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития кардиоэмболического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет .....	91
<b>Рисунок 4</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития лакунарного инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет .....	92
<b>Рисунок 5</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у мужчин в возрасте от 45 до 59 лет .....	93
<b>Рисунок 6</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у мужчин в возрасте от 60 до 74 лет .....	95
<b>Рисунок 7</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у женщин в возрасте от 45 до 74 лет .....	97
<b>Рисунок 8</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития атеротромботического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет.....	99
<b>Рисунок 9</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития кардиоэмболического инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет.....	101
<b>Рисунок 10</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития лакунарного инсульта у женщин в возрасте от 45 до 74 лет .....	102
<b>Рисунок 11</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у женщин в возрасте от 45 до 59 лет .....	104
<b>Рисунок 12</b> ROC-кривая для предсказанной вероятности развития ИИ у женщин в возрасте от 60 до 74 лет .....	105