

**Рубрика: неинвазивная аритмология**

© Л.Н. ХУБУЛОВА, И.Я. КЛИМЧУК, О.Л. БОКЕРИЯ, 2022

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2022

УДК 616.12-008.313.2:616.831

DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.6

**ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ИНСУЛЬТЫ У ЖЕНЩИН С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРОИСХОДЯТ ЧАЩЕ И ПРОТЕКАЮТ ОПАСНЕЕ?***Тип статьи: обзорная статья***Л.Н. Хубулова, И.Я. Климчук, О.Л. Бокерия**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Хубулова Лейла Николаевна, аспирант; orcid.org/0000-0002-4161-2244, e-mail: Khubulovaleila@gmail.com

Климчук Игорь Ярославович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург;

orcid.org/0000-0003-2984-3311

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН

*Ишемический инсульт — это острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с повреждением ткани мозга, возникающее вследствие затруднения или прекращения поступления крови к тому или иному отделу головного мозга, что приводит к патологическим изменениям функций мозга, иногда необратимым. Ишемический инсульт обусловлен недостаточностью кровоснабжения определенного участка головного мозга по причине снижения мозгового кровотока, тромбоза или эмболии, которые в свою очередь могут быть связаны с основными заболеваниями сосудов, сердца или крови. Около 25–30% ишемических инсультов возникают в результате кардиогенной эмболии, основной причиной которой является фибрилляция предсердий (ФП).*

*Ишемические инсульты, ассоциированные с ФП, имеют более тяжелое клиническое течение, чем инсульты, возникшие вследствие некардиальных причин. Различия в тяжести ОНМК, связанные с принадлежностью к тому или иному полу, наблюдаются только у пациентов с инсультом с ФП. Женщины с ФП не только имеют повышенный риск возникновения ОНМК в сравнении с мужчинами, но и у них отмечается его более тяжелое клиническое течение.*

*Установленные факторы риска у женского пола были использованы для построения нескольких схем стратификации риска и правил клинического прогнозирования тромбоэмболизма, наиболее распространенной из которых является шкала стратификации риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП — CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.*

*В данной статье рассмотрены гендерные различия, указывающие на женский пол как на неблагоприятный фактор риска развития и течения ОНМК, инвалидизации и дальнейшего качества жизни после них. Исследования, оценивающие потенциальные биологические причины, такие как различия в протромботическом состоянии, мозговом кровотоке, генетической предрасположенности и социокультурных причинах, таких как задержка медицинской помощи, низкая приверженность к антикоагулянтной терапии, могут улучшить профилактику и лечение ОНМК у женщин и мужчин.*

*Ключевые слова: фибрилляция предсердий, женский пол, инсульт, гендерные различия, антикоагулянты*

**ARE STROKES IN WOMEN WITH ATRIAL FIBRILLATION MORE COMMON AND DANGEROUS?****L.N. Khubulova, I.Ya. Klimchuk, O.L. Bockeria**

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Leyla N. Khubulova, Resident Physician; orcid.org/0000-0002-4161-2244, e-mail: Khubulovaleila@gmail.com

Igor' Ya. Klimchuk, Cand. Med. Sci., Junior Researcher; orcid.org/0000-0003-2984-3311

Olga L. Bockeria, Dr. Med. Sci., Corresponding Member of RAS, Chief Researcher

*Ischemic stroke is characterized by the sudden loss of blood circulation to an area of the brain, resulting in a corresponding loss of neurologic function. Acute ischemic stroke is caused by thrombotic or embolic occlusion of a cerebral artery. Atrial fibrillation (AF) is the cause of stroke in 20–30 percent of cases.*

*Ischemic strokes associated with atrial fibrillation have a more severe current than strokes due to noncardiac causes. Sex-specific stroke rates are higher in women. Stroke has a greater effect on women than men.*

*A factor in females were suggested that the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score had the best predictive performance for stroke events.*

*This article dedicated to gender differences a risk factor for the development, course of strokes, disability and further quality of life after them. Currently, few is known about the causes at the core of the mechanisms. Research dedicated to stroke prevention and treatment in women and men can improve. Research on biological causes such as differences in prothrombotic status, cerebral blood flow, genetic predisposition and socio-cultural causes such as delayed medical care, low adherence to anticoagulant therapy can improve the prevention and treatment of stroke in women and men.*

*Keywords: atrial fibrillation, female sex, stroke, gender differences, anticoagulants*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся разновидность наджелудочковой аритмии с хаотической электрической активностью предсердий, при которой частота импульсов достигает 350–700 в минуту, что исключает возможность их координированного сокращения [1].

Как правило, сама ФП редко приводит к резко выраженным нарушениям системной гемодинамики, однако смертность у больных с ФП увеличивается вдвое по сравнению с пациентами без ФП. Увеличение летальности обусловлено главным образом прогрессированием хронической сердечной недостаточности и развитием тромбоемболических осложнений, в первую очередь, кардиоэмболических мозговых инсультов [2]. Как известно, самым грозным осложнением ФП является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, которое может служить проявлением данной аритмии [3]. Именно церебральная эмболия является ведущей причиной ишемического инсульта в 25–30% всех случаев [4]. Ишемические инсульты при ФП обычно являются результатом кардиогенной эмболии крупной мозговой артерии, поэтому они более обширны, более тяжело протекают, и следовательно, исход их, как правило, характеризуется более стойкой инвалидизацией, повышенной летальностью по сравнению с ишемическими инсультами, возникшими по некардиальным причинам [5].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом, достигая 9% среди лиц старше 80 лет в России, превышая 17% в США в той же возрастной группе [6]. Частота развития ишемических инсультов у пациентов с ФП в среднем составляет 5% в год, что в 5–7 раз выше, чем у пациентов без ФП [3]. Каждое пятое ОНМК по

ишемическому типу является следствием ФП [3]. ФП может долго оставаться недиагностированной (бессимптомная ФП), а многие больные с ФП никогда не госпитализируются, соответственно, истинная распространенность ФП в общей популяции, вероятно всего, гораздо выше, чем по данным официальной статистики [7].

В России в 2019 г. отмечено увеличение хирургического лечения нарушений ритма сердца (НРС) — 32 154 вмешательства, причем при ФП выполнено 14 576 операций (на 8,4% больше, чем в предыдущем году), из них: радиочастотная абляция (РЧА) в 76,3% случаев, баллонная криоабляция — в 17,1% случаев, криодеструкция — в 0,6% случаев, операция «Лабиринт» — в 3,4% случаев [8], что свидетельствует о высокой заболеваемости населения, поэтому большое количество ресурсов направлено на решение этой задачи.

### *Кардиоэмболические инсульты на фоне фибрилляции предсердий*

Кардиоэмболические инсульты — это группа состояний, весьма гетерогенная по этиологии, патогенезу, течению и прогнозу. Основными факторами риска их возникновения являются ФП, инфаркт миокарда и клапанная патология сердца [9]. Также имеют значение пожилой возраст, женский пол, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца [9]. Большинство церебральных эмболий происходят из полости сердца (отрыв части тромба с клапанов или стенок левого предсердия, чаще всего из ушка левого предсердия, реже — из полости левого желудочка) [10]. Имеются наблюдения, подтверждающие, что часть эмболий протекает бессимптомно, не сопровождаясь клинической картиной инсульта или транзиторной ишемической атаки [11]. При ФП в основе образования тромбов находится стаз крови в полости сердца.

Оторвавшаяся часть тромба (или тромб целиком) с током крови может попасть в любой орган-мишень, однако в 80% случаев клинически значимые эмболы попадают в церебральные сосуды. При этом начало заболевания, как и разрешение неврологического дефекта (в благоприятных случаях), происходит довольно быстро [11].

Говоря о роли кардиоэмболических инсультов в развитии летальных исходов у больных с ФП, следует отметить два обстоятельства. Во-первых, риск развития кардиоэмболического инсульта равноценен как при пароксизмальной и персистирующей, так и при постоянной форме ФП. Во-вторых, только антитромботическая терапия вызывает достоверное уменьшение смертности, связанной с ФП [12].

В ретроспективном когортном исследовании Swedish AF, в котором приняли участие 100 802 пациента с ФП, женский пол выступал независимым фактором риска развития инсульта [13].

Австралийскими учеными было исследовано 74435 пациентов с ишемическим инсультом в период с марта 2003 г. по январь 2016 г. ФП отмечалась у 28% исследуемых, а инсульты у пациентов с данной аритмией носили более злокачественный характер, чем у лиц без ФП. Таким образом, ФП-ассоциированный инсульт является крайне актуальной клинической проблемой, так как каждый 4-й пациент с ОНМК по ишемическому типу имеет ФП. Авторы отметили, что ОНМК чаще встречалось у женщин, а также у них в большей степени отмечались такие негативные последствия, как дисфагия, нарушения зрения и потеря сознания, а через 3 мес оставались более значимыми физические и умственные нарушения [14].

В литературе мы встретили несколько гипотез, объясняющих данные различия, например, различной приверженностью к медикаментозной терапии.

#### *Антикоагулянтная терапия*

Общеизвестным является факт, что у пациентов с ФП в случае недостаточной антикоагуляции (международное нормализованное отношение – МНО > 2 у пациентов, получавших варфарин) возникают более тяжелые по клиническим проявлениям инсульты, а женщины с ФП, согласно современным данным, реже получают пероральные антикоагулянты в условиях первичной профилактики [15]. Ряд исследований продемонстрировали связь между женским полом

и риском развития инсульта, связанного с ФП. Во Фрамингемском исследовании сердца в двух когортных исследованиях с использованием датского и шведского реестров было показано, что женский пол был ассоциирован с повышенным риском инсульта у пациентов с ФП, которые не принимали антикоагулянтной терапии [16]. В исследовании ATRIA ежегодный показатель тромбоэмболии у пациентов, не принимавших варфарин, составлял 3,5% у женщин против 1,8% у мужчин [17]. Женщины с дополнительными факторами риска, особенно пожилого возраста (>65 лет), подвергаются большему риску инсульта, даже при адекватной антикоагуляции, в то время как риск кровотечения при антикоагуляции был одинаковым у обоих полов [17, 18]. Исследования Copenhagen City Heart [19], Japanese study [20] и Canadian study [21], в которых участвовали лица, как принимающие варфарин, так и не принимающие, сообщили о более высоком риске инсульта у женщин по сравнению с мужчинами. Для тех женщин, которые получают перорально антагонисты витамина К, исследования продемонстрировали неоптимальное МНО в сравнении с мужчинами с ФП [15, 17, 22].

Тем не менее, абсолютные различия в применении антикоагулянтов между полами невелики, поэтому маловероятно, что наблюдаемое влияние пола на тяжесть инсульта у пациентов с ФП полностью объясняется различиями в применении антикоагулянтов у мужчин и женщин [23]. В недавних исследованиях есть данные, что риск инсульта у женщин неизменно выше, чем у мужчин, несмотря на аналогичные показатели приверженности к приему варфарина [24].

Однако прослеживается разница между полами не только в приеме антикоагулянтов. Очевидно, что у женщин снижение факторов риска и их контроль достигаются сложнее. Например, женщины реже получают бета-адреноблокаторы и гиполипидемическую терапию до начала инсульта [25]. Кроме того, в исследовании Women's Health Initiative обнаружено, что только 64,3% женщин с АГ принимали гипотензивные препараты, а общий адекватный контроль артериального давления был достигнут только лишь в 36,1% случаев, а как известно, АГ – важнейший фактор риска развития ОНМК [26].

#### *Плазменные и эндотелиальные факторы свертывания*

Выявлены некоторые различия в коагуляционных факторах между полами. Данные, получен-

ные на лабораторных животных, свидетельствуют о том, что с возрастом происходят фенотипические изменения функции тромбоцитов, приводящие к их повышенной тромбогенности. Также в исследовании на лабораторных животных, в котором удаляли бета-рецептор эстрогена в тромбоцитах, как при естественном старении, наблюдаемом у женщин с возрастом, выявлено увеличение рецепторов фибриногена и прокоагулянтной поверхностной экспрессии Р-селектина [27]. Р-селектин представляет собой белок клеточной поверхности, находящийся в эндотелиальных клетках и теле активированных тромбоцитов. Увеличение экспрессии Р-селектина, в свою очередь, приводит к повышенной агрегации тромбоцитов и моноцитов, что связано с тяжестью ишемического инсульта и повторными сосудистыми событиями [28]. Кроме того, бета-эстрогенные рецепторы тромбоцитов являются защитными при окислительном стрессе, но они становятся недостаточными у лабораторных мышей в постменопаузе. Это приводит к потере жизнеспособности тромбоцитов и увеличению вероятности выпадения тромбогенных микрочастиц [27].

Известно, что фактор фон Виллебранда — важнейший фактор свертывания крови, который способствует тромбогенезу посредством прикрепления тромбоцитов к эндокарду ушка левого предсердия у пациентов с ФП [29]. Данные Роттердамского исследования свидетельствуют о том, что наличие ФП связано с более высоким уровнем фактора Виллебранда у женщин по сравнению с мужчинами [30].

#### *Анатомические и физиологические особенности сердечно-сосудистой системы*

Эти особенности могут быть причиной половых различий в степени тяжести инсульта у пациентов с ФП. Более высокая распространенность синдрома полного нарушения кровоснабжения передних отделов головного мозга у женщин с ФП, в сравнении с мужчинами, указывает на более частое окклюзионное поражение проксимальных сосудов у первых. К возможным механизмам этого явления относят тот факт, что внутричерепные и экстракраниальные сосуды у женщин значительно меньше в диаметре, и поэтому кардиогенные эмболы одинакового размера могут привести к более проксимальной окклюзии сосудов у женщин по сравнению с мужчинами [31].

Немаловажно, что женщины с ФП, как правило, имеют больший объем левого предсердия

и сниженную сократительную способность предсердий по сравнению с мужчинами, что может привести к увеличению риска тромбоза. Также показатели диастолической дисфункции у пожилых женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин, как и повышенные значения систолического артериального давления, что приводит к более раннему развитию ремоделирования сердечно-сосудистой системы и эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, повышает риск мозгового инсульта [10, 16].

Нарушение расслабления левого желудочка обуславливает снижение резервуарной функции и уменьшение внутривентрикулярного объема крови, повышения сосудистого тонуса. Возникающее в результате этого повышение давления в левом предсердии вызывает напряжение его стенки, что и определяет эндотелиальную дисфункцию предсердия и нарушение его сократимости [29, 32]. Таким образом, доказано, что диастолическая сердечная недостаточность (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса) является независимым фактором риска развития ОНМК при ФП [33].

Женский пол может быть фактором риска развития инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у лиц с ФП, что объясняется утолщением стенок левого желудочка, которое в сочетании с более высокой базовой частотой сердечных сокращений, в отличие от таковой у мужчин, приводит к более значимой субэндокардиальной ишемии [34].

#### *Женские половые гормоны*

Несомненно, имеет значение влияние половых гормонов, так как в переходный период менопаузы уровень эстрадиола снижается примерно на 60%. Риск ишемического инсульта у женщин удваивается в возрасте от 55 до 65 лет [35]. Эндогенный эстроген оказывает благоприятное влияние на липидный обмен, свертываемость крови и сосудистый тонус, и опосредованно снижает количество пароксизмов ФП, однако полученные данные о связи эндогенных эстрогенов с риском сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инсульта неоднозначны [36].

Метаанализ 7 крупных рандомизированных исследований посвящен анализу заместительной гормональной терапии у женщин в менопаузе [включая Women's Health Initiative (WHI) и Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)], но D. Magliano et al. сообщили о повышенном риске инсульта, как в исследованиях с комби-

нированной гормональной терапией, так и в исследованиях с монотерапией эстрогенами [37]. Кроме того, С. Viscoli et al. обнаружили, что назначение заместительной терапии только эстрогенами после ишемического инсульта было связано с двукратным увеличением риска инсульта в течение первых 6 мес после рандомизации [38].

Потенциальное влияние половых гормонов на электрофизиологические свойства миокарда также было изучено в нескольких исследованиях. В то время как рецепторы эстрогена в сердечной ткани замедляют проводимость левого предсердия и продлевают его рефрактерность, прогестерон, вероятно, противодействует этим эффектам [39]. Прогестерон был связан с укорочением потенциала действия и интервала QT во время лютеиновой фазы менструального цикла. В одном из исследований было обнаружено, что у женщин с пароксизмальной формой ФП с ненарушенным менструальным циклом частота и длительность эпизодов ФП во время лютеиновой фазы значительно выше в сравнении с фолликулярной фазой менструального цикла. Выявлена обратная корреляция между концентрацией эстрогена в сыворотке крови и продолжительностью пароксизмов аритмии [40].

Выявлены различия в эффективном рефрактерном периоде предсердий в ответ на их быструю стимуляцию у мужчин и женщин. Степень укорочения предсердного эффективного рефрактерного периода была достоверно меньше у женщин в пременопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе и мужчинами соответствующего возраста, что свидетельствует о защитной роли эстрогенов [40].

Однако отмечена и отрицательная роль эстрогена – снижение фибринолитической активности, что потенциально может привести к увеличению в размерах и уплотнению кардиогенных эмболов [39].

Хотя заместительная гормональная терапия обладает некоторыми известными защитными эффектами на сердечно-сосудистую систему, нельзя пренебречь фактом, что экзогенный эстроген является синтетическим и биологически не идентичен эндогенным гормонам в пременопаузе. Эстроген обладает значительными протромботическими эффектами, включая усиление регуляции факторов свертывания и снижение регуляции антикоагулянтных белков [41]. Таким образом, влияние гормональной терапии на риск развития инсульта у женщин с ФП пред-

ставляет собой баланс между его защитными и протромботическими факторами. Снижение уровня эндогенных рецепторов эстрогена, как это происходит в менопаузе, способствует усилению выработки воспалительных цитокинов, особенно в сосудистой системе головного мозга, что еще больше способствует склонности к гиперкоагуляционному состоянию [42, 43]. Исходя из вышеизложенного, врач-клиницист должен учитывать индивидуальные колебания исходных уровней эндогенных эстрогенов.

#### *Шкала риска тромбоэмболических осложнений CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc*

В 2009 г. на основе этих и других доказательств G. Lip et al. предложили схему Бирмингема 2009 г. (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), в которой женский пол впервые рассматривался как независимый фактор риска инсульта, связанного с ФП [44]. Американская ассоциация сердца, Американская школа кардиологии, Общество сердечного ритма и Европейское общество кардиологов в настоящее время рекомендуют использовать оценку CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для прогнозирования риска инсульта и как руководство для назначения антикоагулянтной терапии у лиц с ФП [45, 46]. Согласно шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, за каждый из перечисленных факторов присваивается 1 балл: застойная сердечная недостаточность, АГ, возраст 65–74 года, сахарный диабет, сосудистые заболевания (предшествующий инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или атеросклероз аорты), женский пол, а перенесенные в анамнезе инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболия, а также возраст старше 75 лет оцениваются как 2 балла. Однако до сих пор не изучено влияние пола как дополнительного фактора риска у пациентов моложе 65 лет без других факторов риска. У женщин в возрасте моложе 65 лет с изолированной ФП ежегодный риск инсульта оценивается как очень низкий (то есть CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1) и, согласно современным европейским рекомендациям, антикоагулянтная терапия им не показана [47]. Однако женский пол может быть значительным фактором риска развития ФП только у лиц старше 75 лет [48]. В частности, по данным общенационального Датского реестра исследования лиц с ФП, включающего более 120 000 пациентов с данной аритмией, установлен коэффициент тромбоэмболии, который рассчитывается как 1,24/100 человеко-лет среди женщин в возрасте моложе

65 лет с изолированной ФП при однолетнем наблюдении [19]. Данные крупного исследования Copenhagen City Heart со средним сроком наблюдения 4,7 года свидетельствуют об удвоении риска смерти у женщин с ФП по сравнению с мужчинами с ФП [19]. Шведское общенациональное исследование, в котором приняли участие более 140 000 человек с ФП, показало, что ежегодный риск инсульта у женщин с ФП в возрасте моложе 65 лет составил 0,1–0,2% [13].

### Заключение

Таким образом, женский пол широко изучается как фактор риска развития инсульта и тромбоэмболии, связанных с ФП, и в большинстве исследований подтверждается данный факт [46, 47]. В настоящий момент доказано, что женский пол – значительный фактор риска развития ФП у лиц старше 65 лет [13, 19]. Установленные факторы и механизмы вероятных осложнений у женщин с ФП были использованы для построения нескольких схем стратификации риска и правил клинического прогнозирования тромбоэмболий. Наиболее распространенной является шкала стратификации риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП – шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, широко используемая с целью определения показаний к антикоагулянтной терапии.

Ученые НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева обладают огромным опытом хирургического лечения ФП как эндоваскулярным способом, так и посредством открытой хирургии в условиях искусственного кровообращения. В настоящее время проводится исследование о различной эффективности хирургического лечения ФП у мужчин и женщин. Уже сейчас ясно, что в лечении и профилактике ФП и ее осложнений в виде кардиоэмболических инсультов необходимо учитывать гендерные особенности.

На данный момент многое известно о механизмах, лежащих в основе гендерных различий риска ОНМК у лиц с ФП, таких как протромботическое состояние, мозговой кровоток, генетическая предрасположенность и социокультурные причины, а именно, задержка медицинской помощи, низкая приверженность к антикоагулянтной и иной медикаментозной терапии. Выявленные механизмы могут улучшить профилактику и лечение инсульта у женщин и мужчин.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список [References]

1. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155 (9): 819–26. DOI: 10.1093/aje/155.9.819. PMID 11978585.
2. Madan N., Itchhaporia D., Albert C.M., Aggarwal N.T., Volgman A.S. Atrial Fibrillation and Heart Failure in Women. *Heart Fail Clin.* 2019; 15 (1): 55–64. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.08.006. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30449380.
3. Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005; 36 (6): 1115–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a. Epub 2005 May 5. PMID: 15879330.
4. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (21): e1–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Dec 2; 64 (21): 2305–7. PMID: 24685669.
5. Steger C., Pratter A., Martinek-Bregel M., Avanzini M., Valentin A., Slany J. et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1734–40. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.030
6. Клинические рекомендации: «Фибрилляция предсердий». Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, Центр хирургической интервенционной аритмологии. М.: 2017. Clinical recommendations «Atrial fibrillation». Moscow; 2017 (in Russ.).
7. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., Crijns H., Camm J., Diener H.C. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network and the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2007; 9 (11): 1006–23. DOI: 10.1093/europace/eum191. Epub 2007 Sep 25. PMID: 17897925.
8. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2019. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2020. Bokeria L.A. Cardiovascular surgery – 2019. Moscow; 2020 (in Russ.).
9. Babikian V.L., Caplan L.R. Brain embolism is a dynamic process with variable characteristics. *Neurology.* 2000; 54 (4): 797–801. DOI: 10.1212/wnl.54.4.797. PMID: 10690965.
10. Caplan L.R. Atrial Fibrillation, Past and Future: From a Stroke Non-Entity to an Over-Targeted Cause. *Cerebrovasc Dis.* 2018; 45 (3-4): 149-153. DOI: 10.1159/000488063. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29587270.
11. Savelieva I., Camm A.J. Permanent atrial fibrillation in women: the prevalent role of risk factors and specific mechanisms determining outcome and quality of life. *Europace.* 2020; 22 (11): 1603–6. DOI: 10.1093/europace/eaab329. PMID: 33175983.
12. Cove C.L., Albert C.M., Andreotti F., Badimon L., Van Gelder I.C., Hylek E.M. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: possible mechanisms. *Thromb. Haemost.* 2014; 111 (3): 385–91. DOI: 10.1160/TH13-04-0347. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24305974.
13. Friberg L., Benson L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ.* 2012; 344: e3522. DOI: 10.1136/bmj.e3522
14. Lang C., Seyfang L., Ferrari J., Gattringer T., Greisenegger S., Willeit K. et al; Austrian Stroke Registry Collaborators. Do Women With Atrial Fibrillation Experience More Severe Strokes? Results From the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke.* 2017; 48 (3): 778–80. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015900. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28151397.
15. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L., Hansen P.R., Tolstrup J.S., Lindhardsen J. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial

- fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011; 342: d124. DOI: 10.1136/bmj.d124. PMID: 21282258; PMCID: PMC3031123.
16. Wang T.J., Massaro J.M., Levy D., Vasan R.S., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003; 290 (8): 1049–56. DOI: 10.1001/jama.290.8.1049. PMID: 12941677.
  17. Fang M.C., Singer D.E., Chang Y., Hylek E.M., Henault L.E., Jensvold N.G., Go A.S. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005; 112 (12): 1687–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438. Epub 2005 Sep 12. PMID: 16157766; PMCID: PMC3522521.
  18. Kostopoulou A., Zeljko H.M., Bogossian H., Ciudin R., Costa F., Heijman J. et al.; on the behalf of the DAS-CAM participants-2017-2018. Atrial fibrillation-related stroke in women: Evidence and inequalities in epidemiology, mechanisms, clinical presentation, and management. *Clin. Cardiol*. 2020; 43 (1): 14–23. DOI: 10.1002/clc.23284. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31691981; PMCID: PMC6954380.
  19. Friberg J., Scharling H., Gadsbøl N., Truelsen T., Jensen G.B.; Copenhagen City Heart Study. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am. J. Cardiol*. 2004; 94 (7): 889–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.023. PMID: 15464671.
  20. Inoue H., Atarashi H.; Research Group for Antiarrhythmic Drug Therapy. Risk factors for thromboembolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 2000; 86 (8): 852–5. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01105-x. PMID: 11024400.
  21. Avgil Tsadok M., Jackevicius C.A., Rahme E. et al. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA*. 2012; 307: 1952–8. DOI: 10.1001/jama.2012.3490
  22. Rose A.J., Ozonoff A., Henault L.E., Hylek E.M. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J. Thromb. Haemost*. 2008; 6 (10): 1647–54. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03075.x. PMID: 18853483.
  23. Bhave P.D., Lu X., Girotra S., Kamel H., Vaughan Sarrazin M.S. Race and sex-related differences in care for patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 1406–12. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.031
  24. Sugiura S., Fujii E., Senga M., Sugiura E., Nakamura M., Ito M. Clinical features of patients with left atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2012; 34 (1): 59–63. DOI: 10.1007/s10840-011-9633-6. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22190167.
  25. Glader E.L., Stegmayr B., Norrving B., Terént A., Hulter-Asberg K., Wester P.O. et al.; Riks-Stroke Collaboration. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. *Stroke*. 2003; 34 (8): 1970–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000083534.81284.C5. Epub 2003 Jul 10. PMID: 12855818.
  26. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M., Black H.R., Manson J., Wong N. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000; 36 (5): 780–9. DOI: 10.1161/01.hyp.36.5.780. PMID: 11082143.
  27. Jayachandran M., Karnicki K., Miller R.S., Owen W.G., Korach K.S., Miller V.M. Platelet characteristics change with aging: role of estrogen receptor beta. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2005; 60 (7): 815–9. DOI: 10.1093/gerona/60.7.815. PMID: 16079202.
  28. Lukasik M., Dworacki G., Kufel-Grabowska J., Watala C., Kozubski W. Upregulation of CD40 ligand and enhanced monocyte-platelet aggregate formation are associated with worse clinical outcome after ischaemic stroke. *Thromb. Haemost*. 2012; 107 (2): 346–55. DOI: 10.1160/TH11-05-0345. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22234746.
  29. Ammash N., Konik E.A., McBane R.D., Chen D., Tange J.I., Grill D.E. et al. Left atrial blood stasis and Von Willebrand factor-ADAMTS13 homeostasis in atrial fibrillation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2019; 31 (11): 2760–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.232991. PMID: 21852562.
  30. Rosamond W., Flegal K., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117 (4): e25–146. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998. Epub 2007 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2010 Jul 6; 122 (1): e10. Kissela, Bret [corrected to Kissela, Brett]. PMID: 18086926.
  31. Lindekleiv H.M., Valen-Sendstad K., Morgan M.K., Mardal K.A., Faulder K., Magnus J.H. et al. Sex differences in intracranial arterial bifurcations. *Gen. Med*. 2010; 7: 149–55. DOI: 10.1016/j.genm.2010.03.003.
  32. Yamauchi K., Furui H., Taniguchi N., Sotobata I. Plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4 concentrations in patients with atrial fibrillation. *Jpn. Heart J*. 1986; 27 (4): 481–7. DOI: 10.1536/ihj.27.481. PMID: 2946878
  33. Gage B.F., van Walraven C., Pearce L., Hart R.G., Koudstaal P.J., Boode B.S., Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004; 110 (16): 2287–92. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93. Epub 2004 Oct 11. PMID: 15477396.
  34. Soliman E.Z., Lopez F., O'Neal W.T., Chen L.Y., Bengtson L., Zhang Z.M. et al. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2015; 131 (21): 1843–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25918127; PMCID: PMC4447576.
  35. Conway D.S., Heeringa J., Van Der Kuip D.A., Chin B.S., Hofman A., Wittman J.C., Lip G.Y. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003; 34 (2): 413–7. DOI: 10.1161/01.str.0000051728.85133.32. PMID: 12574552.
  36. Heppell R.M., Berkin K.E., McLenachan J.M., Davies J.A. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997; 77 (5): 407–11. DOI: 10.1136/hrt.77.5.407. PMID: 9196408; PMCID: PMC484760.
  37. Magliano D.J., Rogers S.L., Abramson M.J., Tonkin A.M. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2006; 113 (1): 5–14. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00797.x. PMID: 16398764.
  38. Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N., Sarrel P.M., Suissa S., Horwitz R.I. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2001; 345 (17): 1243–9. DOI: 10.1056/NEJMoa010534. PMID: 11680444.
  39. Pappa T., Alevizaki M. Endogenous sex steroids and cardio- and cerebro-vascular disease in the postmenopausal period. *Eur. J. Endocrinol*. 2012; 167 (2): 145–56. DOI: 10.1530/EJE-12-0215. Epub 2012 May 18. PMID: 22609494.
  40. Pothineni N., Vallurupalli S. Gender and Atrial Fibrillation: Differences and Disparities. *US Cardiology Review*. 2018; 12: 1. DOI: 10.15420/usc.2017:39:1
  41. Lowe G.D. Hormone replacement therapy: prothrombotic vs. protective effects. *Pathophysiol. Haemost. Thromb*. 2002; 32 (5–6): 329–32. DOI: 10.1159/000073592. PMID: 14509584.
  42. Benedusi V., Meda C., Della Torre S., Monteleone G., Vegeto E., Maggi A. A lack of ovarian function increases neuroinflammation in aged mice. *Endocrinology*. 2012; 153 (6): 2777–88. DOI: 10.1210/en.2011-1925. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22492304; PMCID: PMC3359599.
  43. Bushnell C., McCullough L.D., Awad I.A., Chireau M.V., Fedder W.N., Furie K.L. et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45 (5): 1545–88. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48. Epub 2014 Feb 6. Erratum in: *Stroke*. 2014 Oct; 45 (10): e214. Erratum in: *Stroke*. 2014 May; 45 (5): e95. PMID: 24503673.
  44. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137 (2): 263–72. DOI: 10.1378/chest.09-1584. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19762550.

45. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130 (23): e199–267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: *Circulation*. 2014 Dec 2; 130 (23): e272–4. PMID: 24682347; PMCID: PMC4676081.
46. Westerman S., Wenger N. Gender differences in atrial fibrillation: a review of epidemiology, management, and outcomes. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019; 15 (2): 136–44. DOI: 10.2174/1573403X15666181205110624. PMID: 30516110; PMCID: PMC6520576.
47. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012; 14 (10): 1385–413. DOI: 10.1093/europace/eus305. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22923145.
48. Mikkelsen A.P., Lindhardsen J., Lip G.Y., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Olesen J.B. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (9): 1745–51. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04853.x. PMID: 22805071.

Поступила 17.01.2022  
Принята к печати 07.03.2022