

На правах рукописи

ЧУГУНОВА САРГЫЛАНА АФАНАСЬЕВНА

**КОМПЛЕКСНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ
И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ**

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Максимова Марина Юрьевна

Якутск, 2024

О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение	4
ГЛАВА 1. Современные представления об этнических особенностях эпидемиологии, патогенеза, клинической картины геморрагического инсульта (обзор литературы).....	16
1.1. Эпидемиология геморрагического инсульта	16
1.2. Патогенез и факторы риска геморрагического инсульта.....	33
1.3. Клиническая картина геморрагического инсульта	51
1.4. Генетическая предрасположенность к развитию геморрагического инсульта	71
1.5. Геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с инсультом	82
ГЛАВА 2. Методология и методы исследования	90
2.1. Характеристика клинического материала	90
2.2. Методология и методы исследования.....	96
2.3. Методы статистической обработки данных.....	111
ГЛАВА 3. Эпидемиология инсульта по данным территориально-популяционного регистра в г. Якутске.....	114
3.1. Эпидемиологические показатели инсульта	114
3.2. Этнические особенности эпидемиологии инсульта	148
ГЛАВА 4. Модифицируемые факторы риска геморрагического инсульта	162
4.1. Модифицируемые факторы риска у пациентов с инсультом.....	162
4.2. Модифицируемые факторы риска у пациентов с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями.....	169
4.3. Показатели липидного спектра крови в группах пациентов с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями	179
ГЛАВА 5. Клинические особенности геморрагического инсульта в Якутии.....	187
5.1. Этиология геморрагического инсульта	187

5.2. Особенности клинической картины первичных внутримозговых кровоизлияний в зависимости от пола	193
5.3. Особенности клинической картины первичных внутримозговых кровоизлияний в зависимости от этнической принадлежности	206
5.4. Прогнозирование исходов внутримозговых кровоизлияний	216
ГЛАВА 6. Клинические особенности субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга	226
6.1. Клиническая характеристика субарахноидальных кровоизлияний в зависимости от пола.....	226
6.2. Этнические особенности субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга	235
6.3. Факторы риска разрыва аневризм головного мозга	244
6.4. Прогнозирование исходов субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм.....	253
ГЛАВА 7. Молекулярно-генетическое исследование предрасположенности к субарахноидальным кровоизлияниям при разрыве аневризм	262
ГЛАВА 8. Генетические факторы предрасположенности к геморрагическим осложнениям при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения	275
ГЛАВА 9. Обсуждение результатов исследования	283
Заключение	326
Выводы	332
Практические рекомендации.....	335
Список литературы	338
Приложения	389
Список сокращений и условных обозначений	401

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Геморрагический инсульт (ГИ) является распространенным заболеванием с высоким уровнем летальности и инвалидизации (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, 2003; В.И. Скворцова, В.В. Крылов, 2005; В.В. Крылов и соавт., 2016; В.И. Скворцова и соавт., 2018; М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян, 2019; О.А. Клочихина, 2019; А.І. R. Raj и соавт., 2018; I.L. Katzan и соавт., 2018). В Российской Федерации доля внутримозговых кровоизлияний (ВМК) в общей структуре инсульта составляет 11,3%, субарахноидальных кровоизлияний (САК) – 2,9% (О.А. Клочихина, 2019). Распространенность первичных ВМК составляет от 10 до 20 случаев на 100000 населения (А. I. Qureshi и соавт., 2001). Установлена большая распространенность ВМК в азиатских популяциях (С.-F. Tsai и соавт. 2013; He W. и соавт. 2018). Заболеваемость САК варьирует в широких пределах в различных популяциях: высокий уровень заболеваемости отмечается в Японии и Финляндии, низкий уровень заболеваемости в Южной и Центральной Америке (N. K. de Rooij и соавт., 2007). Существующие различия в заболеваемости ГИ между регионами мира не могут быть в полной мере объяснены известными к настоящему времени факторами.

Наиболее значимым модифицируемым фактором риска развития ВМК является артериальная гипертензия (АГ) (З.А. Суслина, 2008; M. Barnett и соавт., 1992; А. I. Qureshi и соавт., 2001; E. Zia и соавт., 2007). Помимо контроля АГ, перспективным направлением может быть персонифицированная профилактика ВМК с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, показателей липидного профиля крови. Сведения о взаимосвязи между показателями липидов сыворотки крови и риском ГИ остаются до настоящего времени противоречивыми (А. Lučić-Prokin и соавт., 2014; S. Yaghi, M.S. Elkind, 2015; Y-W. Chen и соавт. 2017).

Описаны особенности клинического течения ГИ в зависимости от расово-этнической принадлежности пациентов (B.S. Jacobs и соавт., 2002; Khan N.A. и соавт., 2013). Исходя из предположения, что факторы, обусловленные этнической

принадлежностью, могут оказывать воздействие на патогенез заболевания и, соответственно, влиять на клиническую картину, актуальным является исследование клинических особенностей ВМК и САК у представителей различных этнических групп, проживающих в идентичных климато-географических и социально-экономических условиях.

Генетическая предрасположенность к развитию аневризм головного мозга подтверждается повышенным риском развития аневризм у родственников пациентов с САК (N. Chalouhi и соавт., 2011; F. Caranci и соавт., 2013), распространенностью аневризм среди больных некоторыми моногенными заболеваниями соединительной ткани (N. Chalouhi и соавт., 2011). Поиск маркеров развития аневризм включает исследования полиморфизмов генов, влияющих на формирование стенки церебральных артерий и функцию эндотелия (V.S. Alg и соавт., 2013; S. Gläsker и соавт., 2014; Santiago-Sim T. и соавт., 2016; Paterakis K. и соавт., 2016; Hong E.P. и соавт., 2017; Y. Yamada и соавт., 2018). Выявление генетических маркеров, ответственных за образование и разрыв аневризм головного мозга, является перспективным направлением персонализированной профилактики САК.

Другим аспектом профилактики ГИ является профилактика осложнений антикоагулянтной терапии (S. Gulati и соавт., 2018). Геморрагические осложнения при терапии антикоагулянтами являются причиной до 20% ВМК (M.L. Flaherty, 2010). Профили эффективности и безопасности антитромботической терапии отличаются у представителей восточноазиатских и западных популяций. У лиц азиатской расы подтверждена тенденция к более высокому риску геморрагических осложнений при проведении антитромботической терапии для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (H.K. Kim и соавт., 2021). Описаны этнические различия в частоте носительства мутантных аллелей полиморфизмов генов, влияющих на метаболизм антикоагулянтов (Y.R. Yoon и соавт., 2001; H. Ngow и соавт., 2009; M. Lam и соавт., 2010), что предопределяет необходимость учета расово-этнического признака при лечении антикоагулянтами. Представителям азиатской расы рекомендуется назначение более низких доз антикоагулянтов для

получения необходимого уровня гипокоагуляции (S. Marsh и соавт., 2006). Изучение рисков геморрагических осложнений при антикоагулянтной терапии актуально в связи с необходимостью назначения данного вида лечения для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с инсультом (J. C. Nemphill и соавт., 2015). Определение генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, целесообразно для принятия решений об инициации антикоагулянтной терапии у пациентов с инсультом.

Таким образом, комплексное эпидемиологическое, клиническое, молекулярно-генетическое исследование ГИ, проведенное в различных этнических группах, проживающих в идентичных климатогеографических и социально-экономических условиях, является актуальным для понимания патогенетических механизмов заболевания и разработки эффективной стратегии первичной и вторичной профилактики.

Степень разработанности темы исследования

Заболеваемость геморрагическим инсультом имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности (J.P. Broderick et al., 1992; C. Ováry et al., 2004; K.S. Rabanal et al. 2015). В общей структуре инсульта ВМК в популяциях с населением преимущественно европеоидной расы составляют от 10% до 14,3%, САК от 3,4% до 7% (J. P. Mohr и др., 1978; R.L. Sacco et al., 1998; W.D. Rosamond и др., 1999; D. Smadja et al., 2001). У представителей азиатской расы доля ВМК выше и составляет от 17 до 61,5% (V. Feigin et al., 2006; C.F. Tsai et al., 2013; W. He et al., 2018). Установлены различия в заболеваемости САК в зависимости от расово-этнической принадлежности (D.L. Labovitz et al., 2006; O. Jr. Mayer et al., 2008; M. Killer-Oberpfalzer et al., 2012). Эпидемиология инсульта в Якутии методом территориально-популяционного регистра изучалась в исследовании Третьяковой Н.Н. (2006). В Российской Федерации этнические особенности эпидемиологии геморрагического инсульта освещены в работах М.Ф. Магомаева (2015), Х.Д. Монгуш (2017). Особенности клинической картины и факторы генетической предрасположенности к спонтанным супратенториальным гематомам среди

коренного этноса азиатской расы Якутии изучены в исследовании С.А. Чугуновой (2010).

Клинические особенности ВМК и САК освещены в работах В.В. Крылова, В.Г. Дашьяна и соавт. (2016); М.А. Пирадова, М.Ю. Максимовой, М.М. Танашян (2019); M. Barnett, J. P. Mohr, B. M. Stein, F. M. Yatsu (1992); A. I. Qureshi, S. Tuhim, J.P. Broderick и соавт. (2001); J.J. Froelich и соавт. (2016); M. Korja и соавт. (2017); J. Vjörkman и соавт. (2019); Y. Zheng и соавт. (2019). Патогенетические механизмы развития и факторы риска геморрагического инсульта освещены в работах З.А. Суслиной, М.А. Пирадова (2009); З.А. Суслиной, Т.С. Гулевской, М.Ю. Максимовой, В.А. Моргунова (2016); М.А. Пирадова, М.Ю. Максимовой, М.М. Танашян (2019); Д.Р. Хасановой и соавт. (2019); J.J. Gilbert, H.V. Vinters (1983); T. Hashimoto и соавт. (2006); M.A. Jamous и соавт. (2007); R. Tulamo и соавт. (2010); V. Thijs и соавт. (2010); N. Chalouhi и соавт. (2011); Yetkin, E. (2018).

Генетическая предрасположенность к развитию ВМК наиболее изучена в исследованиях по ассоциации генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), липидного метаболизма, системы коагуляции, воспаления (Сун Чер И., 2014; V.S. Alg и соавт., 2013). Факторы генетической предрасположенности к развитию аневризм головного мозга изучались в исследованиях N. Chalouhi и соавт. (2011), F. Caranci и соавт. (2013), S. Gläsker и соавт. (2014), M.I. Kurki и соавт. (2014), T. Santiago-Sim и соавт. (2016), S. Arati и соавт. (2016), E.P. Hong и соавт. (2017). Фармакогенетические аспекты антикоагулянтной терапии, связанные с носительством определенных вариантов генов *CYP2C9* и *VCORC1*, освещены в работах Д.А. Сычева, Ю.А. Михеевой, Е.С. Кропачевой (2007); Е.З. Голуховой, С.М. Арсланбековой, Д.А. Сычева (2011); J.A. Johnson (2008); N.A. Limdi и соавт. (2010); J.F. Meschia (2011); M. Lam (2012); Y. Lou и соавт. (2014).

Цель исследования. Выявить клинико-эпидемиологические особенности и оценить генетические детерминанты развития геморрагического инсульта в различных этнических группах.

Задачи исследования:

1. Установить особенности эпидемиологии геморрагического инсульта в мультиэтнической популяции с применением метода территориально-популяционного регистра.

2. Определить распространенность модифицируемых факторов риска инсульта у пациентов с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями в зависимости от пола и этнической принадлежности пациентов.

3. Выявить особенности клинической картины внутримозговых кровоизлияний в зависимости от пола и этнической принадлежности пациентов.

4. Установить особенности клинической картины субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга в зависимости от пола и этнической принадлежности пациентов.

5. Исследовать частоту встречаемости аллельных вариантов полиморфизмов Gln12Ter гена *AMPD1*, Thr715Pro гена *SELP*, A1166C гена *AGTR1*, Thr174Met и Met235Thr гена *AGT*, I/D гена *ACE* у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями при разрыве аневризм головного мозга в якутской этнической группе.

6. Установить распространенность генетических факторов риска геморрагических осложнений при антикоагулянтной терапии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в зависимости от этнической принадлежности.

7. Разработать алгоритм формирования диспансерных групп риска развития геморрагического инсульта на основе демографических, клинических и молекулярно-генетических характеристик.

Научная новизна

1. Установлены особенности эпидемиологии инсульта в мультиэтнической популяции. Проведена сравнительная характеристика показателей заболеваемости и смертности от инсульта в зависимости от пола и возраста. Выявлены особенности распространенности внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний в различных этнических группах.

2. Установлена распространенность модифицируемых факторов риска инсульта среди представителей азиатской и европеоидной рас. Определена ассоциация показателей липидного спектра с риском развития внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний.

3. Определены особенности локализации, объема, осложнений и исходов внутримозговых кровоизлияний у пациентов азиатской и европеоидной рас.

4. Впервые установлены этнические особенности локализации аневризм при субарахноидальных кровоизлияниях.

5. Впервые установлена ассоциация носительства вариантов полиморфизма A1166C гена AGTR1 с риском развития субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм.

6. Выявлены особенности носительства генотипов полиморфизмов генов VKORC1 и CYP2C9, влияющих на риск геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, среди представителей европеоидной и азиатской рас.

Теоретическая и практическая значимость

1. Установленные показатели заболеваемости, летальности, смертности позволяют органам здравоохранения разработать программу диспансеризации и оказания специализированной помощи пациентам с геморрагическим инсультом с учетом этнического состава населения.

2. Предложен метод определения риска развития субарахноидальных кровоизлияний при разрыве артериальных аневризм на основе генотипирования полиморфизма A1166C гена AGTR1.

3. Доказана обоснованность определения носительства вариантов полиморфизма -1639 G> A гена VKORC1 и полиморфизмов гена CYP2C9 у лиц азиатской расы для профилактики геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии.

4. Предложен алгоритм индивидуализированного прогноза риска развития геморрагического инсульта с учетом этнической принадлежности, клинических и молекулярно-генетических параметров.

Основные положения, выносимые на защиту

Эпидемиологические показатели геморрагического инсульта имеют особенности в зависимости от гендерных, возрастных характеристик и этнической принадлежности. Заболеваемость и смертность от внутримозговых кровоизлияний выше среди мужчин по сравнению с женщинами.

Принадлежность к азиатской расе является одним из предикторов предрасположенности к геморрагическому инсульту. У представителей азиатской расы внутримозговые кровоизлияния развиваются в более раннем возрасте, чем у представителей европеоидной расы. Структура инсульта имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности и характеризуется высокой долей геморрагического инсульта среди представителей азиатской расы по сравнению с европеоидной расой.

Вклад модифицируемых факторов риска инсульта в развитие внутримозговых кровоизлияний более значим у представителей европеоидной расы по сравнению с азиатской расой. Показатели липидного профиля крови влияют на риск развития геморрагического инсульта. Низкий уровень общего холестерина и липопротеинов высокой плотности, высокий уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности ассоциированы с риском развития внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний.

Этиология геморрагического инсульта имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности. Доля кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга в структуре геморрагического инсульта больше среди азиатской расы по сравнению с европеоидной расой. Для коренных этносов азиатской расы Якутии характерна преимущественная локализация аневризм в бассейне средней мозговой артерии, для мужчин европеоидной расы характерна большая распространенность аневризм передней мозговой и передней соединительной артерий, для женщин европеоидной расы – аневризм интракраниального сегмента внутренней сонной артерии. Супратенториальные гематомы, обусловленные артериальной гипертензией, у женщин европеоидной расы характеризуются большим объемом по сравнению с женщинами азиатской расы.

Полиморфизм A1166C гена *AGTR1* ассоциирован с риском аневризм головного мозга. Носительство аллеля С и генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* является предиктором субарахноидальных кровоизлияний вследствие разрыва аневризм у представителей азиатской расы.

Распространенность носительства вариантов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на чувствительность к антикоагулянтной терапии, имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности. Повышенный риск геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии среди азиатской расы Якутии обусловлен большей распространенностью аллеля А и генотипа АА полиморфизма -1639 G> А гена *VKORC1* по сравнению с европеоидной расой.

Степень достоверности и апробация результатов работы

О достоверности результатов исследования свидетельствуют достаточный объем выборки (3456 пациентов с инсультом и 737 лиц групп сравнения), применение современных методов диагностики на сертифицированном оборудовании, применение метода территориально-популяционного регистра инсульта для изучения эпидемиологических показателей, использование корректных методов статистической обработки полученных данных. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (протокол № 37 от 28 ноября 2014 г.). Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры «Неврология и психиатрия» Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ им. М. К. Аммосова совместно с Якутским филиалом Всероссийского общества неврологов (протокол № 2 от 18 февраля 2022 г).

Внедрение результатов работы

Материалы диссертации представлены в виде докладов и тезисов на международных, российских, региональных научных конференциях: II Российском Международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт», Санкт-Петербург (2007), Межрегиональной научно-практической конференции «Сердечно-сосудистая патология в арктическом регионе России. Фундаментальные и прикладные аспекты», Якутск (2008); Межрегиональной

научно-практической конференции «Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения неврологических заболеваний на Севере», Якутск (2008); Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии», Москва (2009), Российской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение», Иркутск (2011), республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск (2012); IV Всероссийской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение», Самара (2012); 15th International Congress On Circumpolar Health, USA, Fairbanks (2012); III межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию Высшего медицинского образования в Якутии, Якутск (2012); Республиканской конференции «Актуальные вопросы клинической неврологии», посвященной 70-летию неврологической службы РС(Я), Якутск (2013); Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора А.А. Корнилова, Якутск (2013); II республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск (2014); Congress on Controversies in Thrombosis & Hemostasis, Germany, Berlin (2014); III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт», Казань (2014); V Конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере», Якутск (2014); International Global summit on Stroke / Birmingham, United Kingdom (2015); VI Конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере», Якутск (2015); III Республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск (2016); European Stroke Conference, Italy Venice (2016); VII Всероссийском конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере», Якутск (2016); Международном конгрессе, посвященном дню инсульта, Москва

(2017); X Международном конгрессе “Нейрореабилитация – 2018”, Москва (2018); III Национальном конгрессе “Кардионеврология”, Москва (2018), 5th European Stroke Organisation Conference, Italy (2019), 11-м Всероссийском съезде неврологов и 4-м конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, Санкт-Петербург (2019); XII Национальном Конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере», Якутск (2021); XIII Национальном Конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере», Якутск (2022); XIV Национальном конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере», Якутск (2023).

По теме проведенного исследования разработано изобретение, защищенное Патентом Федеральной службы интеллектуальной собственности (Роспатент) №2627643 «Способ прогнозирования риска субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга у лиц азиатской расы», заявка № 2015134878. Дата государственной регистрации в государственном реестре изобретений Российской федерации от 09 августа 2017 г., Москва, опубликовано: Бюллетень ФИПС 09 августа 2017.

Результаты исследования внедрены и используются в работе Регионального сосудистого центра Республиканской больницы №2-Центра экстренной медицинской помощи (Якутск); внедрены в процесс обучения студентов по специальности “Лечебное дело” на кафедре “Неврология и психиатрия” и ординаторов по специальности “Неврология” на кафедре “Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)” факультета последипломного обучения врачей Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, с формированием актов внедрения в лечебный и педагогический процесс.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 69 печатных работ, в том числе 24 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. По теме проведенного

исследования разработано 1 изобретение, защищенное Патентом Федеральной службы интеллектуальной собственности (Роспатент).

Личный вклад автора

Автором работы разработан дизайн исследования, выполнена оценка состояния научной проблемы и обзор литературы. Автором сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выводы и практические рекомендации. Автором лично осуществлялись сбор клинического материала; анализ данных лабораторно-инструментальных методов исследования; внесение данных на электронный носитель; заполнение территориально-популяционного регистра инсульта; формирование базы данных клинических показателей и результатов лабораторно-инструментальных исследований; отбор пациентов на молекулярно-генетическое исследование и анализ полученных данных.

Статистический анализ результатов исследования, интерпретация и научное обоснование выводов выполнены автором работы. Автором разработан алгоритм формирования групп высокого риска заболевания для диспансерного наблюдения.

Этический аспект. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Якутского научного центра комплексных медицинских проблем от 28 ноября 2014 года (протокол №37). Конфликт интересов отсутствует.

Грантовая поддержка. Проведение исследования поддержано грантом «Многофакторное исследование состояния здоровья коренного и пришлого населения с целью оптимизации региональных программ по улучшению качества жизни жителей Республики Саха (Якутия) с учетом территориальных, этнических особенностей в условиях современного социально-экономического развития». Государственный заказчик: Академия наук Республики Саха (Якутия), 2017 год [376].

Соответствие паспорту научных специальностей

Диссертационное исследование выполнено по научной специальности 3.1.24. Неврология; направление исследований: Сосудистые заболевания нервной системы; область науки: 3. Медицинские науки, группа научных специальностей 3.1. Клиническая медицина.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 403 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, 6 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа проиллюстрирована 79 таблицами, 50 рисунками. Указатель литературы содержит 416 источников, из них 154 российских и 262 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Геморрагический инсульт является клинической формой острых нарушений мозгового кровообращения, включающей внутримозговые кровоизлияния, субарахноидальное кровоизлияние и другие нетравматические внутричерепные кровоизлияния [15]. Геморрагический инсульт (ГИ) развивается вследствие приобретенных изменений и (или) аномалий церебральных сосудов [28].

1.1. Эпидемиология геморрагического инсульта

По данным территориально-популяционного регистра инсульта, в Российской Федерации доля ВМК в общей структуре инсульта составляет 11,3%, САК – 2,9% [32]. Среди повторных инсультов доля ВМК составляет 7,1%, САК – 0,9% [348].

Согласно данным эпидемиологических исследований, показатели общей смертности от инсульта в РФ в последние десятилетия снижались [31]. Заболеваемость инсультом снизилась с 4,02 случаев на 1000 населения в 2001 г. до 3,28 случаев в 2010 г. [84]. Но при этом инсульт остается значимой медицинской и социальной проблемой. В Российской Федерации показатель индекса DALY (disability-adjusted life year, показатель линейной суммы потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности) от последствий инсульта равен 58 годам на 1000 населения [124].

По данным Всемирной организации здравоохранения за последние десятилетия в европейских странах произошло значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом уменьшение показателя стандартизированной по возрасту смертности (в период 2003-2013 гг.) было неравнозначным в различных странах. В Европейском союзе данное уменьшение произошло на 13,1–49,7%, в то время как в других странах показатели смертности снижались меньшими темпами. Было зарегистрировано снижение как смертности заболевших, так и уменьшение заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это явилось результатом эффективных мер по охране

общественного здоровья, популяционных вмешательств, а также лечения инсульта [124].

В Российской Федерации благодаря реализации программы «Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с ОНМК» в рамках национального проекта «Здоровье» создана сеть специализированных отделений, осуществляющих высокотехнологичные методы диагностики и лечения инсульта. За последний десятилетний период вследствие внедрения современных методов лечения снизились инвалидизация и смертность при острых нарушениях мозгового кровообращения [58]. Показатели первичной инвалидности при цереброваскулярных заболеваниях в 2016 г. по сравнению с 2005 г. снизились в 3,7 раза [61]. При ГИ объем хирургической помощи увеличился в 7 раз (в 2007 г. – 659 пациентов, в 2016 г. – 4522 пациентов). Объем хирургических вмешательств при аневризмах головного мозга увеличился более чем в 7 раз (917 пациентов в 2007 г. и 6711 пациентов в 2016 г.), при этом доля микрохирургического метода выключения артериальных аневризм головного мозга составила 64%, эндоваскулярного лечения – 36% [61].

В Российской Федерации заболеваемость повторным инсультом в 2014 г. составила 0,79 на 1000 населения. Смертность от повторного инсульта демонстрировала снижение показателя за период с 2009 по 2012 гг.: соответственно 0,32, 0,24, 0,20, 0,15 случая на 1000 населения. Распространенность повторного инсульта в молодом возрасте составила 13,2% случаев, в среднем возрасте – 19,1%, в пожилом – 24,1%, в старческом возрасте – 23,3%. Летальность при повторных инсультах составила при ИИ – 18,2%, ВМК – 41,7%, САК – 34,7%, инсульте неуточненной этиологии – 43,4% [348].

Для изучения эпидемиологии инсульта наибольшую ценность представляют сведения, полученные на основании данных территориально-популяционного регистра. Анализ данных регистра инсульта предоставляет уникальную возможность определения особенностей эпидемиологических показателей в зависимости от возрастных, гендерных, расово-этнических, экономических, климатогеографических и других факторов.

За период с 2009 г. по 2016 г. по данным территориально-популяционного регистра инсульта, проведенного в 16 территориях РФ, показатели заболеваемости от инсульта снизились на 30-34% (4,15 (95% ДИ: 3,59-4,71) против 2,92 (95% ДИ: 2,13-3,71) соответственно, $p = 0,03$). Показатели смертности от инсульта за этот период снизились на 220-300% (1,5 (95% ДИ: 0,8-2,24) против 0,65 (95% ДИ: 0,51-0,79) соответственно, $p = 0,002$) [32].

Летальность в острый период (в период 28 суток с момента заболевания) при ВМК снизилась в 2 раза (46,1% в 2009 г. против 23,8% в 2016 г., $p = 0,001$), летальность при САК снизилась в 3 раза (45,0% против 17,1% соответственно, $p < 0,001$). При этом распространённость САК увеличилась в 2 раза (1,9% против 2,9% соответственно, $p = 0,007$). В общей структуре инсульта доля ВМК осталась неизменной (11,9% в 2009 г. против 11,3% в 2016 г.) [32]. Следует отметить, что доля ВМК составляет 10-15% всех инсультов в странах с преобладанием европеоидного населения [32].

По данным разных исследователей, доля геморрагических форм инсульта в общей структуре инсульта составляет: ВМК – 17%, САК – 6% (R.L. Sacco и соавт.) [303]; ВМК – 10%, САК – 7% (W.D. Rosamond и соавт.) [305]; ВМК – 14,3%, САК – 3,4% (D. Smadja и соавт.) [162]. В популяции Новой Зеландии среди представителей европеоидной расы ВМК составили 11%, САК – 6%, в то время как у представителей этноса маори ВМК составили 17%, у представителей азиатской расы – 22% [164]. По данным J.P. Mohr и др. [319] в структуре инсульта ВМК составляют 10%, САК – 6%.

Распространенность первичных ВМК, в среднем по миру, составляет от 10 до 20 случаев на 100 000 населения [296]. В некоторых популяциях, заболеваемость ВМК значительно выше, чем в других регионах мира. Так, распространенность ВМК в японской популяции составляла 55 на 100000 населения [296]. В Китае доля ВМК выше, чем в популяциях с белым населением (17%–51% против 6%–20% соответственно) [160]. По данным He W. и соавт. (2018 г.) [317], в китайской популяции доля ВМК в общей структуре инсульта составляет 41,4%, САК – 5,7%; в отдельных провинциях страны доля ВМК достигает 50% – 61,5% [317].

Заболеваемость ВМК имеет особенности в зависимости от пола и возраста. В популяционном исследовании В.S. Jacobs и соавт. [302] показано, что ВМК более распространены у мужчин по сравнению с женщинами (RR 3,7 (95% ДИ: 1,4 -10,1)). В исследовании С. Ayala и соавт. [288] показано, что стандартизованные по возрасту показатели смертности при ВМК у женщин ниже или аналогичны показателям смертности среди мужчин во всех расово-этнических группах [288].

За последние десятилетия произошли значительные изменения в эпидемиологических показателях САК. В связи с широким использованием в клинической практике методов магнитно-резонансной ангиографии (МРТ-ангиографии) и компьютерной томографической ангиографии (КТ-ангиографии, КТА) в настоящее время диагностируется большое количество артериальных аневризм головного мозга, которые не проявляют себя клинически [318]. Опубликованы сведения о том, что распространенность аневризм в популяции составляет примерно 5-10% [211]. По данным исследования Rotterdam Study [211], при МРТ-обследовании среди 2000 человек артериальные аневризмы головного мозга были обнаружены в 1,8% случаев.

Большинство аневризм головного мозга не разрывается и не приводит к развитию субарахноидального кровоизлияния, поэтому частота САК в популяции ниже, чем распространенность аневризм [159]. Согласно результатам мета-анализа данных эпидемиологических исследований в 21 стране, проведенного N. K. de Rooij и соавт. [208], заболеваемость САК в среднем составляет 9 случаев на 100000 человеко-лет, но данный показатель варьирует в широких пределах в различных популяциях. Например, заболеваемость САК в Японии составляет 22,7 (95% ДИ: 21,9 – 23,5); в Финляндии – 19,7 (95% ДИ: 18,1 - 21,3), то есть значительно превышает средние показатели (более, чем в два раза), в то время как в Южной и Центральной Америке данный показатель составляет 4,2 (95% ДИ: 3,1-5,7) на 100000 человеко-лет, в других регионах данный показатель составляет 9,1 (95% ДИ: 8,8-9,5) [208]. В период с 1950 по 2005 гг. заболеваемость САК снижалась на 0,6 % в год (от 1,3% до 0,1%). Но снижение заболеваемости за последние десятилетия было относительно умеренным по сравнению с темпами снижения

заболеваемости от инсульта в целом [208]. Причиной этого феномена, вероятно, является то, что в патогенезе САК влияние генетических факторов более значительно, чем для других форм инсульта [159].

Установлены различия в заболеваемости САК в зависимости от гендерного признака. Заболеваемость САК у женщин выше, чем у мужчин (ОШ = 1,24 (95% ДИ: 1,09 –1,42) [208, 210]. В настоящее время причины этого феномена остаются неясными, одним из возможных объяснений являются гормональные факторы [200, 311].

По данным исследования Ziemba-Davis M. и соавт. [210] в штате Индиана, США заболеваемость САК составила 21,8 на 100 000 населения, что значительно превышает общемировой показатель; при этом заболеваемость была выше у женщин, увеличивалась с возрастом и не зависела от расы [210].

В целом, заболеваемость САК среди женщин в 1,24 раза выше, чем у мужчин, но такая тенденция характерна для возрастных групп старше 55 лет и увеличивается с возрастом. В молодом возрасте (25-45 лет) заболеваемость выше у мужчин по сравнению с женщинами [208]. В исследовании С. Ayala и соавт. [288] показано, что у женщин по сравнению с мужчинами был более высокий риск смертности при САК, который возрастает с увеличением возраста [288].

С увеличением возраста заболеваемость САК возрастает [208, 210, 289]. Показатели заболеваемости САК у лиц в возрасте менее 25 лет составляют 2 случая на 100000 человека-лет (1,6-2,6); в возрастной группе от 25 до 35 лет – 7,7 (6,8-8,8); 35–45 лет – 10,52 (9,0-11,3); 45–55 лет – 19,5 (17,8-21,4); 55–65 лет – 24,8 (22,7-27,2); 65–75 лет – 25,4 (23,1-28,0); 75–85 лет – 26,2 (22,5-30,4); более 85 лет – 31,3 (24,6-39,8) [208]. Nieuwkamp D.J. и соавт. [129] опубликовали сведения о том, что средний возраст пациентов с САК в период с 1973 г. по 2002 г. увеличился на 10 лет (с 52 до 62 лет).

У детей доля кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга в общей структуре ГИ составляет всего 13%, в то время как кровоизлияния вследствие разрыва артериовенозных мальформаций составляют 31%, кавернозных ангиом –

15%, на фоне приема различных препаратов – 14%, кровоизлияния в опухоль головного мозга – 2,5%, кровоизлияния неустановленной этиологии – 25% [321].

Заболеваемость ГИ вследствие разрыва аневризм головного мозга у детей составляет 0,18 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ: 0,1-0,3 на 100 000 человеко-лет). Заболеваемость среди детей наиболее высокая в позднем подростковом возрасте: 0,52 на 100 000 человеко-лет в группе от 15 до 19 лет. В возрасте от 0 до 4 лет заболеваемость составляет 0,06; 5 – 9 лет: 0,05; 10 – 14 лет: 0,09 на 100 000 человеко-лет [321].

По данным проведенного нами ранее исследования в 2011 г. [397] в Якутии средний возраст пациентов с САК составил $45,1 \pm 11,6$ лет и был статистически значимо меньше, чем возраст пациентов с ВМК ($58,4 \pm 12,7$ лет) ($p = 0,038$).

Установленные значительные различия в заболеваемости САК в различных странах вызывают обоснованный интерес у исследователей. Данные различия могут быть объяснены вероятными генетически обусловленными факторами, а также существующими различиями в подходах к диагностике заболевания [188]. Например, высокая заболеваемость САК в Японии и Финляндии может быть обусловлена несколькими факторами.

Для Японии это могут быть такие причины как более пожилой, по сравнению с другими странами, средний возраст популяции [334]; высокий уровень диагностических мероприятий, включающий широкое использование нейровизуализационных методов, а также регистрация всех случаев догоспитальной внезапной смерти, причиной которой могло быть САК [208].

В Финляндии высокие показатели заболеваемости САК могут быть обусловлены распространенностью курения, АГ [304] и злоупотребления алкоголем [161]. Для стран Южной и Центральной Америки характерен относительно молодой средний возраст популяции, что может быть причиной низкой заболеваемости САК [209]. Кроме того, такой фактор как недостаточная доступность медицинской помощи в некоторых регионах мира может оказывать влияние на выявление и диагностику заболевания и, соответственно, снизить показатели регистрации случаев САК [208].

В то же время существующие различия в заболеваемости САК между регионами мира не могут быть в полной мере объяснены известными к настоящему времени факторами. Следовательно, вероятно, существуют другие факторы, влияющие на заболеваемость САК [208].

Факторы, связанные с расовой принадлежностью, могут лежать в основе различий в заболеваемости САК между странами. Установлено, что показатели заболеваемости САК имеют различия в зависимости от расовой и этнической принадлежности. Это подтверждено исследованиями, проведенными в мультиэтнических популяциях. В исследовании D.L. Labovitz и соавт. [312] изучили заболеваемость САК в северном Манхэттене в 1993-1997 гг. Ежегодная заболеваемость составила 9,7 случая на 100 000 населения (95% ДИ 7,5 – 12,0), в том числе среди белых – 8,2, среди латиноамериканцев – 10,9, для чернокожих – 12,8 на 100 000 населения. Летальность в период 30 суток с момента заболевания составила 26%. Риск смерти значительно увеличивался с возрастом и тяжестью состояния в начале заболевания, но не зависел от пола или расы и этнической принадлежности [312].

В исследовании A. Vgino и соавт. [207] изучили заболеваемость САК среди выходцев из Латинской Америки и представителей европеоидной расы в юго-западном регионе США. Заболеваемость САК увеличивалась с возрастом в обеих этнических группах. Среднегодовая заболеваемость САК была выше среди выходцев из Латинской Америки и составила 9,19 на 100 000 населения (ОШ = 2,46; 95% ДИ: 1,37-4,43; $p = 0,003$), в то время как среди представителей европеоидной расы данный показатель составил 3,73. Заболеваемость САК между мужчинами и женщинами существенно не различалась в каждой этнической группе [207].

Nguyen-Huynh M.N. и соавт. [248] установили, что заболеваемость инсультом различается в 3 раза среди представителей азиатской расы по сравнению с белыми, представители азиатской расы имели повышенный риск САК (коэффициент заболеваемости {RR}: 1,53, 95% ДИ: 1,41-1,65, мужчины RR: 1,13, 95% ДИ: 1,00-1,27) и ВМК (женщины RR 1,29, 95% ДИ: 1,22-1,36, мужчины RR: 1,58, 95% ДИ:

1,50-1,67). Показатели заболеваемости САК и ВМК были выше у представителей азиатской расы, проживающих в западных регионах [248].

Показатели летальности при САК за последние десятилетия снижаются. По данным мета-анализа 33 исследований (включая 8739 пациентов с САК) Nieuwkamp D.J. и соавт. [129] установили, что в период с 1973 г. по 2002 г. летальность при САК снижалась на 0,8% в год (95% ДИ: 0,2-1,3). Показатели летальности варьировали по данным разных исследований от 8,3% до 66,7%. Летальность при САК в Японии была 11,8% (от 3,8 до 19,9) ниже, чем в США, Австралии, Новой Зеландии и Европе. В целом, за исследуемый период показатели летальности при САК снизились на 17%, несмотря на увеличение среднего возраста пациентов с 52 до 62 лет. Авторы подчеркивают, что данное снижение летальности совпадает с введением улучшенных стратегий лечения заболевания [129].

В целом, распространенность ВМК в мире составляет от 10 до 20 случаев на 100 000 населения в год [296], но заболеваемость ГИ имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности [166, 269, 296, 328, 353].

Установлены существенные различия в заболеваемости ВМК в зависимости от расово-этнической принадлежности, например, отмечается повышенная заболеваемость ГИ среди афроамериканцев в США, частота ВМК у них в два раза выше, чем в белой популяции, и составляет примерно 50 на 100 000 населения [296]. В азиатских странах, таких как Япония, в предыдущие десятилетия цифры заболеваемости ГИ также были существенно выше, чем в европейских странах (61 на 100 тыс. населения) [309].

Особенный интерес представляют исследования эпидемиологических показателей инсульта между различными географическими регионами. Например, в исследовании Ováry C. и соавт. [269] были проанализированы проспективные регистры инсульта в префектуре Акита (Япония) и в Венгрии с популяциями более 1,2 и 1,5 миллионов человек соответственно за 18-месячный период. Доказана повышенная заболеваемость ГИ в популяции Японии по сравнению с венгерской популяцией [269].

Геморрагический инсульт, в том числе ВМК и САК, составляет почти половину всех ранних смертей от инсульта у лиц негроидной расы [328]. По данным J.P. Broderick и соавт. [328] в популяции из 1,3 миллиона человек в штате Цинциннати (США) лица негроидной расы по сравнению с белыми имели в 2,1 раза больший риск САК (95% ДИ: 1,3-3,6) и в 1,4 раза больший риск ВМК (95% ДИ: 0,9-2,1). В возрастной группе до 75 лет риск ВМК среди лиц негроидной расы был в 2,3 раза выше, чем у белых (95% ДИ: 1,5-3,6). Таким образом, у чернокожих пациентов молодого и среднего возраста риск САК или ВМК был значительно более высок, чем у белых аналогичного возраста [328].

В исследовании N.C. Smeeton и соавт. [206] изучили заболеваемость первичными ВМК и САК в мультиэтнической популяции Лондона. Стандартизованные по полу и возрасту показатели заболеваемости ВМК были выше у чернокожих выходцев из Африки по сравнению с выходцами из карибского бассейна и были особенно выражены среди пациентов в возрасте младше 65 лет. Заболеваемость САК была выше у чернокожих выходцев из карибского бассейна по сравнению с лицами африканского происхождения. Авторы сделали заключение о том, что более высокая заболеваемость первичными ВМК, наблюдаемая среди представителей различных этнических групп негроидной расы, может быть объяснена большой распространенностью АГ у лиц молодого возраста данной этнической принадлежности [206].

Межрасовые различия в заболеваемости и смертности от инсульта установлены во многих исследованиях, вместе с тем, многие авторы отмечают, что исследований по изучению этнических особенностей эпидемиологии инсульта недостаточно [125, 165, 248, 288, 302]. Структура подтипов инсульта различается в зависимости от расы и этнической подгруппы, причины данного явления не получили еще полного объяснения [267].

Tsivgoulis G. и соавт. [268] по данным международного многоцентрового исследования, включающего проспективные базы данных 12 центров (в Северной Америке (n = 2), Европе (n = 6) и Азии (n = 4)), доложили, что в возрастной группе 18-45 лет у чернокожих пациентов риск 30-дневного летального исхода от инсульта

был в 4 раза выше, чем у азиатов (ОШ = 4,00; 95% ДИ: 1,38-11,59; $p = 0,011$), так же, как и у представителей белой расы (ОШ = 3,59; 95% ДИ: 1,28-10,03; $p = 0,015$) по сравнению с представителями азиатской расы. Таким образом, расовая принадлежность является независимым предиктором исхода инсульта [268].

По данным исследования W.D. Rosamond и соавт. [305], проведенного в четырех популяциях США (15 792 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 64 лет) в течение 7,2-летнего периода (с 1987 по 1995 гг.), стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости инсультом был наиболее высоким среди чернокожих мужчин и составил 4,44 на 1000 человеко-лет, затем у чернокожих женщин (3,10), у мужчин европеоидной расы (1,78) и женщин европеоидной расы (1,24) [305].

D. Smadja и соавт. [162] на основании данных исследования ERMANCIA зафиксировали повышенные уровни заболеваемости инсультом среди чернокожего населения Мартиники (Французская Вест-Индия) по сравнению с континентальной Францией [162].

В исследовании S. Sealy-Jefferson и соавт. [94], проведенном среди лиц европеоидной расы и американцев мексиканского происхождения в популяции Техаса (США), установлено, что у мужчин в возрасте от 45 до 79 риск инсульта выше, чем у женщин. Различия в риске инсульта между мужчинами и женщинами уменьшались с возрастом, а после 79 лет данные различия не наблюдались.

Повышенный риск развития инсульта у представителей азиатской расы по сравнению с европеоидной расой установлен в популяции Норвегии [166]. K.S. Rabanal и соавт. [166] по данным когортного исследования популяции Норвегии в возрасте 35-64 лет ($n = 2\ 637\ 057$) показали, что иммигранты из Южной Азии имеют повышенный риск инсульта по сравнению с представителями европеоидной расы (мужчины RR = 1,26; 95% ДИ: 1,10-1,44; женщины RR = 1,58; 95% CI 1,32-1,90).

В исследовании C. Agyemang и соавт. [165] изучили этнические особенности распространенности подтипов инсульта в Нидерландах. Было показано, что по сравнению с этническими голландцами у женщин-иммигрантов из Турции заболеваемость САК была ниже, тогда как у мужчин данной этнической группы

установлена высокая заболеваемость ВМК и ИИ. По сравнению с этническими голландцами мужчины и женщины суринамского происхождения имели более высокие показатели заболеваемости всеми подтипами инсульта, в том числе ВМК и САК, в отличие от иммигрантов марокканского происхождения, у которых эти показатели были ниже по сравнению с этническими голландцами [165].

По данным исследования R.L. Sacco и соавт. [303], проведенного в мультиэтнической популяции северного Манхэттена (Нью-Йорк, США), у представителей негроидной расы заболеваемость инсультом была в 2,4 раза выше, а у выходцев из Латинской Америки в 2 раза выше по сравнению с представителями европеоидной расы [303].

В популяционном исследовании B.S. Jacobs и соавт. [302] показано, что относительный риск (RR) инсульта среди лиц молодого возраста был наибольшим у чернокожих (2,4; 95% ДИ: 0,8-6,7) и латиноамериканцев (2,5; 95% ДИ: 1,1-5,8) по сравнению с представителями европеоидной расы. Летальность в период 30 суток с момента заболевания была выше у чернокожих (38%) и латиноамериканцев (16%) по сравнению с белыми (0%) [302].

В. Kissela и соавт. [300] провели популяционное исследование инсульта в регионе Цинциннати/Северный Кентукки с населением 1,31 миллиона человек, являющимся репрезентативным для белого и черного населения США в отношении многих демографических и социально-экономических характеристик. Установлено, что заболеваемость инсультом была выше у чернокожих во всех возрастных группах, особенно среди представителей негроидной расы молодого и среднего возраста (<65 лет), при этом показатели летальности между расовыми группами различались статистически незначимо [300].

V. Feigin и соавторы изучили распространенность подтипов инсульта в зависимости от этнической принадлежности в популяции Новой Зеландии [164]. Были проанализированы случаи первичного инсульта (n = 1423) из популяционного регистра, включающего 940 000 жителей Окленда. В течение 12-месячного периода (2002-2003 гг.) регистрировались случаи ИИ, первичных ВМК, САК и инсульта недифференцированного типа. Этническая принадлежность

классифицировалась как европеоидная раса, маори (коренной этнос) и азиатская раса. Возраст дебюта инсульта у маори и представителей азиатской расы был значительно меньше (62 года и 64 года, соответственно) по сравнению с представителями европеоидной расы Новой Зеландии (75 лет, $p < 0,0001$). Были установлены различия в профилях факторов риска (таких как возраст, пол, АГ, заболевания сердца, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение, избыточный вес) для различных типов и подтипов инсульта в зависимости от этнической принадлежности. Было установлено, что по сравнению с европеоидной расой Новой Зеландии, представители маори и азиатской расы имеют более высокий риск ВМК и ИИ, тогда как аналогичные показатели для САК не имели различий между этническими группами [164].

В исследовании R.V. Krishnamurthi и соавт. [306] изучили динамику эпидемиологических показателей инсульта за десятилетний период в популяции Новой Зеландии. В период между 2002 и 2011 гг. уровень стандартизованной по возрасту заболеваемости уменьшился при САК (OR = 0,73; CI 95%: 0,54-0,99) и недифференцированном типе инсульта (OR = 0,14; CI 95%: 0,09-0,22), в то время как показатели заболеваемости ИИ и ВМК остались прежними. Распространенность всех факторов риска ИИ увеличилась. Этнические различия наблюдались как по частотам подтипов инсульта, так и по распространенности факторов риска. Авторами был сделан вывод о том, что отсутствие изменений в заболеваемости ИИ и ВМК отражает тенденцию к увеличению распространенности инсультов среди лиц молодого возраста. Этнические различия в распределении подтипов инсульта предполагают существующие различия в факторах риска в различных этнических группах [306].

В исследовании Y. Wang и соавт. [93] изучили тренды в заболеваемости и факторах риска инсульта на основе данных территориально-популяционного регистра инсульта South London Stroke Register (Великобритания) в мультиэтнической популяции из 357 308 человек (с 1995 по 2010 гг.) (4 245 пациентов с первичным инсультом). Общая заболеваемость инсультом снизилась на 39,5 % за 16-летний период (с 247 до 149,5 на 100 000 населения) ($p < 0,0001$).

Такое снижение в заболеваемости инсультом было зафиксировано среди мужчин, женщин, среди представителей белой расы, и у лиц старше 45 лет, но не у лиц молодого возраста (от 15 до 44 лет) ($p = 0,2034$) и не среди представителей негроидной расы ($p = 0,363$). Значимо снизился средний возраст пациентов с инсультом (с 71,7 до 69,6 лет, $p = 0,0001$). Таким образом, общая заболеваемость инсультом снизилась за 16-летний период, однако, такой тенденции не наблюдалось для лиц молодого возраста и среди представителей черной расы. Уменьшение распространенности факторов риска инсульта было зафиксировано среди белой расы старше 55 лет, но не у лиц молодого возраста и у представителей черной расы [93].

Опубликованы данные о том, что межэтнические различия актуальны и для инсульта в детском возрасте. В исследовании Chung В. и соавт. [132] показано, что заболеваемость инсультом среди детей в китайской популяции Гонконга была несколько ниже, чем в Европе или Северной Америке. Частота инсульта у детей составляет 2,5-2,7 случая на 100 000 детей в год в Северной Америке, 13 случаев на 100 000 детей в год во Франции [132].

В исследовании Fullerton Н.Ж. и соавт. [148] проанализировали смертность от инсульта среди детей в возрасте до 20 лет в США в период 1979-1998 годов, охватывая примерно 1,5 миллиарда человеко-лет. Было установлено, что за этот период смертность от инсульта у детей снизилась на 58% в целом, при этом наибольшим было снижение смертности при ГИ (от САК – на 79%, от ВМК – на 54%), снижение от ИИ произошло на 19%. Принадлежность к негроидной расе была фактором риска смертности от всех типов инсульта, в том числе для САК (OR = 1,76) и ВМК (OR = 2,06; $p < 0,0001$). Принадлежность к мужскому полу была фактором риска смертности при САК (OR = 1,30; $p < 0,0001$) и ВМК (OR = 1,21; $p < 0,0001$), но не от ИИ (OR = 1,02; $p = 0,76$) [148].

По данным J. Broderick и соавт. [301] в популяции Цинциннати (США), среди детей совокупная заболеваемость ВМК и САК составила 1,5 случая на 100 000 детей (95% CI: 0,4-2,3). Показатель заболеваемости ИИ составил 1,2 случая на 100 000 (95% CI: 0,3-2,0). Заболеваемость всеми типами инсульта среди детей

европеоидной расы составила 2,6 случая на 100 000 (95% CI: 1,2-4,1), а среди детей негроидной расы этот показатель составил 3,1 на 100 000 (95% CI: 0-6,6). Совокупная 30-дневная летальность при ВМК и САК составила 22%, а для ИИ составила 14%. Авторы пришли к выводу, что в отличие от структуры инсульта у взрослых, среди детей ГИ распространен в той же степени, как и ИИ [301].

Результаты исследований эпидемиологии инсульта у этносов, проживающих в условиях холодного климата, были опубликованы в нескольких работах. В исследовании В. Boden-Albala и соавт. [108] изучили распространенность инсульта среди коренных жителей Аляски (США). Было идентифицировано 514 случаев инсульта (2005-2009 гг.), в том числе 372 первичных инсульта. Среднегодовая заболеваемость составила 190,6 на 100 000 человек среди взрослого населения, в том числе среди мужчин – 219,2, женщин – 164,7. В целом уровень заболеваемости ИИ составил 148,5 на 100 000 населения, у мужчин – 184,6, у женщин – 118,3. Мужчины имели более высокую заболеваемость ИИ, за исключением возрастной группы 75 лет и старше, где заболеваемость ГИ была выше среди женщин. Авторы отмечают, что переход к западному образу жизни связан с увеличением частоты сосудистых факторов риска среди коренных жителей Аляски, при этом распространенность инсульта в данных сообществах остается недостаточно изученной [108].

Ранее были зарегистрированы гендерные различия в заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями среди представителей этноса саами. В исследовании Р. Sjölander и соавт. [298] изучили заболеваемость и смертность от инсульта, САК и острого инфаркта миокарда (ОИМ) у саами в Швеции в период с 1985 по 2002 гг. Всего в группе обследования было 15 914 представителей народа саами. В качестве группы сравнения рассматривалась популяция из 71 550 человек. Наблюдались более высокие показатели заболеваемости инсультом и САК для мужчин и женщин саами, но не было при этом установлено различий в показателях смертности. Смертность при ОИМ были значительно выше у женщин саами [298].

Целью исследования S. Hassler и соавт. [125] было изучить гендерные аспекты и смертность от различных причин среди этноса саами в период между

1961 и 2000 годами (всего 41 721 представителей саами и контрольная группа, численность которой была в 4 раза больше). Был установлен повышенный риск смертности при САК среди мужчин и женщин саами.

В исследовании М. Ostergaard Kristensen [252] частота внутрочерепных кровоизлияний вследствие разрыва артериальных аневризм головного мозга среди гренландских эскимосов была ретроспективно сопоставлена с таковой у жителей Дании европеоидной расы за шестилетний период (1976-1981 гг.). Исследование включало только пациентов, госпитализированных в нейрохирургические отделения. Критерии показаний к госпитализации и диагностики заболевания были идентичными в обеих популяциях. Показатели заболеваемости САК составили 9,3 и 3,1 на 100 000 человек в год среди эскимосов и этнических датчан соответственно. Относительный риск развития заболевания для эскимосов по сравнению с представителями европеоидной расы составил 4,4 (95% ДИ: 2,9-6,5). В качестве объяснения данного феномена авторы указали на наличие возможных различий в свойствах соединительной ткани между этническими группами.

По данным территориально-популяционного регистра инсульта на севере европейской части РФ (Республика Коми) за семилетний период (15496 случаев) ОНМК по ишемическому типу регистрировались в 10 раз чаще, чем ГИ. Смертность при геморрагическом ОНМК превышала смертность при ИИ в 5 раз [49].

В Российской Федерации этнические особенности эпидемиологии инсульта опубликованы по результатам исследований [37, 39, 71, 384, 411]. По данным территориально-популяционного регистра инсульта, проведенного в Дагестане в 2009-2011 гг., доля ГИ, включающего ВМК и САК, составила 19,9%. Соотношение количества случаев ИИ к ГИ составило 3,5 : 1 [37]. При этом заболеваемость ГИ составила 0,49 случаев на 1000 человек в год, и была выше среди мужчин по сравнению с женщинами. Показатель смертности при ГИ составил 0,29 случаев на 1000 человек в год, и был также выше среди мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,0001$): 0,37 и 0,23 случаев на 1000 человек. Заболеваемость ГИ была выше среди этнической группы ногайцев ($p < 0,0001$). При этом показатели смертности

при ИИ были выше среди русских, а смертности при ГИ – среди ногайцев [37]. По мнению авторов, высокие показатели заболеваемости ГИ могут быть обусловлены тяжелыми климатическими условиями проживания, а также принадлежностью к монголоидной расе, что может иметь объяснение в генетической предрасположенности к заболеванию [37].

В популяции республики Тыва установлена большая распространенность ГИ среди коренных жителей по сравнению с некоренным населением, при этом показатели заболеваемости, смертности и летальности от инсульта у представителей коренного населения выше, чем у представителей некоренного населения [39].

В Якутии заболеваемость и смертность от инсульта также представляют значимую медико-социальную проблему. В структуре смертности среди трудоспособного населения региона цереброваскулярные заболевания составляют 16-19% [415]. Ранее были проведены исследования по изучению некоторых аспектов заболеваемости ГИ в Якутии [71, 365]. В 1981 г. по данным регистра инсульта в г. Якутске заболеваемость составляла 1,36 на 1000 населения, а к 2002 г. данный показатель значительно возрос и составил 2,88 на 1000 населения [43, 71].

По данным территориально-популяционного регистра инсульта, проведенного в Якутске в 2002-2004 гг. [71], стандартизованные по Европейскому стандарту возрастной структуры населения показатели заболеваемости составили 3,48, смертность – 1,09 случаев на 1000 населения в год. Летальность в остром периоде инсульта составила 29,6%, к концу первого года с момента развития заболевания составила 35,3% [71].

В 2002-2004 гг. заболеваемость инсультом некоренного этноса европеоидной расы в г. Якутске была более высокой, чем у коренного этноса монголоидной расы (2,75 и 1,86 случаев на 1000 жителей в год соответственно), указанные различия были связаны с более высокой заболеваемостью ИИ (1,96 и 1,12 соответственно). Был сделан вывод о том, что установленные особенности обусловлены вероятной

большей распространенностью и тяжестью атеросклеротического процесса у некоренного населения [71].

Заболеваемость ГИ в 2002-2006 гг. в г. Якутске была несколько выше у коренного этноса, чем у некоренного населения (0,73 против 0,65 случаев на 1000 населения в год), хотя различия не достигли статистической значимости [384].

Особенности госпитальной структуры ГИ в Якутии в зависимости от этнической принадлежности установлены в ранее проведенных нами исследованиях [410, 411]. В госпитальной структуре инсульта в Якутии (1108 пациентов, в том числе 592 пациентов с ИИ, 236 с ГИ, 280 с транзиторными ишемическими атаками) доля ГИ среди коренного этноса азиатской расы была статистически значимо выше по сравнению с европеоидной расой (ОШ = 2,42; 95% ДИ: 1,72-3,41) [411].

В госпитальной структуре инсульта РСЦ среди пациентов европеоидной расы доля ГИ составила 19%, в то время как среди пациентов азиатской расы – 38,3% [410]. Среди лиц 25-74 лет доля ГИ в общей структуре инсульта в Якутии составляет 25,5% и значительно превышает средние показатели в Российской Федерации (13-14%) [375].

В г. Якутске 45,2% случаев инсульта регистрируется у лиц молодого и среднего возраста [351]. В молодом возрасте чаще болеют мужчины, с возрастом увеличивается удельный вес женщин среди пациентов с ишемическими и геморрагическими формами инсульта. Средний возраст пациентов с инсультом составил 60,8 лет, мужчин – 58,2 лет, женщин – 63,3 лет [352]. Средний возраст пациентов с ГИ азиатской расы по данным госпитального регистра составлял $55,6 \pm 13,1$ лет, пациентов с ГИ европеоидной расы – $56,3 \pm 14,6$ лет ($p = 0,776$) [361].

В структуре ГИ доля пациентов женского пола с САК была статистически значимо больше, чем с ВМК (63% против 43,2%) ($p < 0,0001$; ОШ = 2,239; 95% ДИ: 1,880-2,667) [361].

По данным Якутского республиканского медицинского информационно-аналитического центра в республике в 2011 году летальность от инсульта составляла 22,2%, в том числе от ИИ – 14,9%, от ГИ – 42,1% [366].

По данным регистра инсульта в 2015 г. в Якутске [408] летальность в остром периоде заболевания составила 15,3%. Летальность в остром периоде инсульта за предыдущий двенадцатилетний период снизилась в 1,9 раза, в том числе от ИИ в два раза, от ГИ – в 1,7 раза [408]. Госпитальная летальность при ГИ в остром периоде заболевания за период 2011-2018 гг. составила 23,2% [360].

1.2. Патогенез и факторы риска геморрагического инсульта

Геморрагический инсульт является внутричерепным кровоизлиянием, которое возникает вследствие приобретенных изменений или пороков развития кровеносных сосудов. Причиной ГИ является разрыв церебральных сосудов, измененных вследствие множества причин, в том числе АГ, амилоидной ангиопатии, артериитов, аневризм головного мозга, артериовенозных мальформаций, микроангиом, тромбоза внутричерепных вен, болезни мойя-мойя, каротидно-кавернозных соустьев [23].

Среди факторов риска (ФР) инсульта выделяют модифицируемые и немодифицируемые [55]. Факторы риска ГИ изучены сравнительно в меньшей степени, чем ФР ишемического инсульта. Например, к немодифицируемым факторам риска ИИ относят возраст, пол, наследственную предрасположенность, к модифицируемым ФР – АГ, заболевания сердца, атеросклероз, фибрилляцию предсердий (ФП), инфаркт миокарда в анамнезе, нарушения липидного спектра, сахарный диабет, стенозы сонных артерий, курение, избыточную массу тела, низкую физическую активность, злоупотребление алкоголем, употребление наркотических препаратов, генетические факторы, недостаточное потребление фруктов и овощей, длительное психоэмоциональное напряжение или острый стресс и другие [1, 4, 7, 11, 17, 22, 25, 29, 38, 40, 41, 45, 57, 68, 74, 391].

К факторам риска развития первичных ГИ традиционно относят АГ, амилоидную ангиопатию, сосудистые аномалии головного мозга, нарушения коагуляционных свойств крови, а также некоторые генетические факторы [201, 281, 296]. В данном обзоре приведены результаты исследований, посвященных поиску особенностей в распространенности ФР инсульта в различных популяциях.

1.2.1. Патогенез и факторы риска внутримозговых кровоизлияний

Артериальная гипертензия является причиной ВМК в 50%, церебральная амилоидная ангиопатия – в 10-12%, прием антикоагулянтов – 10%, опухоли – 8%, другие причины (артериовенозные мальформации, реперфузионные манипуляции, тромбоз венозного синуса, васкулиты, венозные и кавернозные ангиомы, алкоголизм и др.) в 20% случаев [67].

АГ обуславливает деструктивные изменения средней оболочки церебральных стенок, что способствует их разрыву. Разрыв относительно крупной артерии (500-700 мкм в диаметре) приводит к возникновению массивных гематом, разрыв более мелких артерий (менее 300 мкм в диаметре) является причиной развития гематом меньшего объема [66]. При АГ развиваются мешотчатые, «липогиалинотические» и веретенообразные варианты артериальных аневризм головного мозга; «липогиалинотическая» форма аневризмы может лежать в основе патогенеза гематом и лакунарных инфарктов. По мнению большинства исследователей, разрыв артерий происходит в области милиарных аневризм [66].

Наиболее значимым фактором риска ГИ является АГ, взаимосвязь которой с риском инсульта подтверждена во многих исследованиях. При повышении диастолического АД на каждые 10 мм рт. ст. риск развития инсульта возрастает в 1,95 раза, повышение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст., начиная с 115 мм рт. ст., приводит к увеличению летальности после инсульта в два раза [51].

По данным проспективного популяционного исследования (27 702 лиц без предшествующего инсульта в популяции Швеции), частота ГИ и ИИ прогрессивно увеличивается с повышением уровня артериального давления (АД). Характерно, что при высоком АД относительный риск развития массивных гематом превышает риск развития ИИ [121].

Развитие подавляющего большинства ВМК при АГ происходит вследствие разрыва артерий, при этом локализация и объем кровоизлияния обуславливаются местом разрыва и предшествующими изменениями ткани головного мозга [66].

Наряду с АГ, к причинам первичных спонтанных ВМК относят амилоидную ангиопатию [296]. Амилоидная ангиопатия является распространенной причиной

ВМК, при данной патологии происходит отложение амилоида в средней и наружной оболочках артерий коры, реже в артериях базальных ядер [66]. Измененные сосуды становятся хрупкими, что может привести к их разрыву. Частота ВМК, обусловленных амилоидной ангиопатией, увеличивается с возрастом, например, частота ее обнаружения при аутопсиях у лиц в возрасте 70-79 лет составляет 8%, у лиц старше 90 лет – до 58% [170]. Церебральная амилоидная ангиопатия приблизительно в 30% случаев сопровождается прогрессирующей деменцией. Описаны семейные формы амилоидной ангиопатии, при которых ВМК возникают на 3-4 десятилетия жизни [66].

У пациентов с ГИ по сопоставлению с пациентами с ИИ реже диагностируются фибрилляция предсердий ($p < 0,001$; $\chi^2 = 37,002$; $df = 1$), инфаркт миокарда в анамнезе ($p < 0,001$; $\chi^2 = 12,503$; $df = 1$), дислипидемия ($p = 0,014$; $\chi^2 = 6,012$; $df = 1$), сахарный диабет ($p < 0,001$; $\chi^2 = 29,122$; $df = 1$) [401].

При развитии гематом в веществе головного мозга возникают полости различного объема, заполненные кровью [66]. Кровоизлияния небольшого объема диаметром от нескольких миллиметров до одного сантиметра описываются как шаровидные гематомы или микрогематомы [66, 127]. Для данных гематом характерна локализация в коре больших полушарий, особенно в затылочной доле [127]. Кроме того, микрогематомы могут развиваться в базальных ядрах, белом веществе больших полушарий, в мозжечке и в варолиевом мосту [66].

Диаметр гематом средней величины не превышает трех сантиметров. Такие кровоизлияния, развивающиеся при лейкемии, локализуются на границе серого и белого вещества полушарий большого мозга [66]. Массивные гематомы характеризуются большими объемами, например, диаметр кровоизлияний в полушариях большого мозга составляет не менее 3 см, в мозжечке – 2 см, в стволе мозга – 1,5 см [66, 168, 343].

ВМК в своем развитии проходит три стадии [21]: на первой стадии организации гематомы излившаяся кровь механически раздвигает ткань мозга, смещая его сохранные структуры, вокруг кровоизлияния развивается отек ткани мозга, распространяющийся на значительные расстояния от гематомы, а также

возникают периваскулярные кровоизлияния, при этом стенки одних сосудов некротизированы, а других – сохранены [21]; во второй стадии вокруг гематомы начинает формироваться глиомезодермальный рубец, состоящий из фибробластов, аргирофильных и коллагеновых волокон, а также вновь образованных капилляров и мелких сосудов, среди которых имеется то или иное количество моноцитов, микроглиоцитов и сидерофагов; в третьей стадии увеличивается количество макрофагов в гематоме и окружающей ее ткани мозга, наблюдаются пролиферация клеток наружной оболочки сосудов и образование фибробластов, врастающих в гематому, в гематоме образуются капилляры и мелкие сосуды, астроциты вблизи гематомы гипертрофируются и пролиферируют, образуя глиальные волокна [21]. Продолжительность образования глиомезодермального рубца составляет около четырех недель [127]. На месте массивной гематомы формируется псевдокиста, окруженная глиомезодермальным рубцом [21].

Микрокровоизлияния возникают вследствие нарушения проницаемости стенок капилляров и мелких сосудов. При гипертонической ангиопатии могут развиваться микрокровоизлияния в глубинных отделах головного мозга, в то время как для амилоидной ангиопатии характерно расположение в субкортикальных отделах белого вещества больших полушарий [66], также возможны сочетания данных локализаций, особенно у лиц пожилого возраста [242].

Во многих случаях микрокровоизлияния могут протекать бессимптомно, но наличие данной патологии у больных с АГ повышает риск развития массивных гематом и инфарктов головного мозга [242, 244].

Гематомы в области базальных ядер происходят в результате разрыва восходящих лентикюлостриарных ветвей средней мозговой артерии, а кровоизлияния в таламус происходят при разрыве восходящих таламогеникулятных ветвей задней мозговой артерии. Смешанные гематомы распространяются на подкорковые ядра, таламус, внутреннюю капсулу, ограду и белое вещество больших полушарий с разной степенью распространения крови на эти образования [15, 66].

Лобарные (или субкортикальные) кровоизлияния располагаются на границе серого и белого вещества одного из полушарий мозга. Источником кровоизлияния в доли головного мозга являются перфорирующие корковые ветви передней, средней или задней мозговых артерий. При кровоизлияниях в мост мозга источником кровотечения являются парамедианные ветви базилярной артерии. Разрыв перфорирующих ветвей артерий мозжечка (задней нижней, передней нижней или верхней) является причиной кровоизлияний в мозжечок, которые обычно возникают в области зубчатых ядер [296].

ГИ возникает в более молодом возрасте по сравнению с ИИ, согласно данным исследования [55] – на 6 лет раньше. Было установлено, что при ГИ повышенный индекс массы тела (ИМТ) встречается в 57,1%, курение – в 78,6%, в то время как при ИИ повышенный индекс массы тела (ИМТ) встречался у 70,2% больных, отягощенная наследственность – в 8,1%, курение – в 43,5% [55].

В исследовании S.R. Martini и соавт. [276] были изучены факторы риска ВМК в группе из 597 пациентов и 1 548 лиц контрольной группы. Артериальная гипотония, прием варфарина, родство первой линии с пациентами с ВМК, ИИ в анамнезе, отсутствие высшего образования, носительство аллелей $\epsilon 2$ или $\epsilon 4$ гена *APOE* были ассоциированы с риском ВМК. Интересно, что ассоциация с АГ и гиперхолестеринемией была специфична для нелобарных гематом, в то время как лобарные гематомы были ассоциированы с носительством аллелей $\epsilon 2$ или $\epsilon 4$ гена *APOE* [276].

В литературе описаны и другие факторы риска ГИ. Например, пожилой возраст увеличивает риск кровотечений, особенно риск внутричерепных кровоизлияний [95]. Носительство определенных вариантов генов *CYP2C9* и *VCORC1* предопределяет повышенную чувствительность к варфарину [239], соответственно является фактором риска ГИ, ассоциированного с антикоагулянтной терапией.

Проблема ГИ, ассоциированного с приемом антикоагулянтной терапией, в последнее время приобрела большую актуальность. Заболеваемость ГИ вследствие приема антикоагулянтной терапии стала возрастать с 1990-х годов, вероятно, из-за

увеличения количества пациентов, принимающих варфарин при ФП [172]. Известно, что антикоагулянтная терапия является наиболее эффективным методом предупреждения тромбоэмболических осложнений при ФП [46]. Например, для данной категории пациентов прием непрямых антикоагулянтов предпочтителен по сравнению с приемом антиагрегантов (снижение риска ИИ соответственно на 64% и 22%) [192]. С другой стороны, прием антикоагулянтной терапии увеличивает риск больших кровотечений [119]. Прием антикоагулянтной терапии является фактором риска ГИ [15, 276, 297]. Интракраниальные кровоизлияния, преимущественно ВМК, являются угрожающими жизни осложнениями антикоагулянтной терапии, с летальностью до 50% [297]. У пациентов, принимающих варфарин по поводу ФП, ежегодный риск ВМК составляет от 0,3% до 1% [172].

Внутричерепные кровоизлияния, возникшие вследствие приема антикоагулянтов, составляют до 20% всех случаев ВМК [172]. При этом предикторами потенциального ВМК, ассоциированного с приемом антикоагулянтов, являются пожилой возраст, предшествующий ИИ, АГ, лейкоцитоз, стадия инициации терапии варфарином, высокие дозы антикоагулянтов, сочетанный прием антиагрегантов и антикоагулянтов [172]. По данным исследования S.D. Fihn и соавт. [326] возраст пациента не является определяющей детерминантой риска кровотечений при терапии варфарином, за исключением возрастной группы 80 лет и старше. Наиболее значимыми предикторами риска кровотечений являются режим дозирования препарата и показатели коагулологии.

Изучение баланса между эффективностью и безопасностью антикоагулянтной терапии является предметом многих исследований. Для пациентов с ФП назначение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) предпочтительнее варфарина в связи с меньшим риском кровотечения и смертности [103]. В рандомизированном, двойном контролируемом исследовании С.В. Granger и соавт. [103] с участием 18 201 пациентов с ФП установили, что риск ГИ составляет 0,24% в год у пациентов, принимавших апиксабан, и 0,47% в год у

пациентов, принимавших варфарин (OR = 0,51; 95% CI: 0,35-0,75; $p < 0,001$). У пациентов с ФП дабигатран в дозе 110 мг был столь же эффективен в отношении профилактики инсульта и системных эмболий, как и варфарин, но имел меньший риск больших кровотечений. Дабигатран в дозе 150 мг по сравнению с варфарином был ассоциирован с меньшим риском инсульта и системной эмболии с сопоставимым риском больших кровотечений [147]. По данным мета-анализа [138] (71 683 обследуемых, включенных в исследования включенных в исследования RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI) новые пероральные антикоагулянты значительно снижали частоту инсульта или системных эмболий по сравнению с варфарином (RR = 0,81; 95% ДИ 0,73-0,91; $p < 0,0001$), в основном за счет снижения частоты ГИ (RR = 0,49, 95% ДИ 0,38-0,64; $p < 0,0001$). Новые пероральные антикоагулянты также значительно снижали смертность от всех причин ($p = 0,0003$) и от внутричерепных кровоизлияний (RR = 0,48, 95% ДИ 0,39-0,59; $p < 0,0001$) [138].

Другим фактором риска ВМК, получающим в последнее время все большее распространение, является внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ). ТЛТ является эффективным методом реперфузии в острейшей стадии ИИ [73, 79, 187, 359, 374, 388, 396].

Геморрагическая трансформация при ТЛТ происходит по типу петехиальных кровоизлияний или по типу симптомной паренхиматозной гематомы [73]. По данным проведенного нами ранее исследования, симптомная геморрагическая трансформация ишемического очага развилась в 4,5% случаев при проведении внутривенной ТЛТ в остром периоде ИИ [385].

Известно, что повышенная концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и низкая концентрация в плазме липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) связаны с увеличением риска атеросклероза и ишемической болезни сердца, но соотношение между уровнем показателей липидного спектра крови и цереброваскулярными заболеваниями до настоящего времени остается неясным [153]. Установлено, что высокий уровень холестерина ассоциирован с риском инсульта у лиц моложе 45 лет [264], с повышенным риском смертности у мужчин

с ИИ [222]. Низкий уровень ЛПВП и высокий уровень триглицеридов также ассоциированы с риском инсульта [197].

Ассоциация между уровнем холестерина и ГИ неоднозначна [236]. Липиды имеют сложную связь с цереброваскулярными заболеваниями. Существует прямая зависимость между уровнем холестерина и ИИ и, в частности, атеросклерозом, и ассоциации наиболее сильны для общего холестерина (ОХС) и ЛПНП. Опубликованы данные о том, что низкие уровни холестерина связаны с повышенным риском ВМК, а также данные о том, что низкие уровни липидов также повышают риск заболеваний малых сосудов [345]. В целом высокий уровень ОХС ассоциирован с более высоким риском ИИ, тогда как низкие уровни ОХС связаны с более высоким риском кровоизлияния в мозг. Однако имеющиеся данные не позволяют уточнить приемлемый порог холестерина в отношении этих конкурирующих рисков у мужчин и женщин [345].

В исследовании Chen Y-W. и соавт. [236] изучили ассоциацию уровня холестерина у пациентов с ВМК при поступлении в стационар с исходами заболевания в период 3 месяцев. Группа пациентов с ВМК была разделена на три подгруппы в зависимости от уровня общего холестерина крови при поступлении (<160 , 160 ± 200 и >200 мг/дл). Всего было обследовано 2444 пациентов с ВМК (средний возраст $62,5 \pm 14,2$ года, 64,2% мужчин). 854 пациента (34,9%) имели исходный низкий уровень (ОХС) (<160 мг/дл). У пациентов с ОХС <160 мг/дл чаще выявлялся тяжелый неврологический дефицит (NIHSS >15 баллов и mRS >2 баллов через 3 месяца после заболевания) по сравнению с пациентами с ОХС >200 мг/дл. Пациенты с уровнем ОХС >160 мг/дл и индексом массы тела (ИМТ) <22 кг/м² имели более высокий риск летальности в период 3 месяцев. Таким образом, уровень ОХС менее 160 мг/дл был распространен у пациентов с острым ВМК и был ассоциирован с более выраженной тяжестью неврологического дефицита и плохим исходом заболевания через 3 месяца, особенно у лиц с низким индексом массы тела (ИМТ) [236]. В исследовании Valappil A.V. и соавт. [235] также было показано, что низкий уровень холестерина является значимым предиктором ВМК.

С другой стороны, в ряде исследований были получены противоположные результаты. Так, в исследовании Suh I. и соавт. [237] не было установлено взаимосвязи низкого уровня холестерина с риском ВМК. В исследовании [152] повышенный уровень триглицеридов не был ассоциирован с риском первичного ВМК, в то время как повышенные уровни ЛПНП и ОХС, а также низкий уровень ЛПВП могут быть связаны с первичным ВМК [152].

В исследовании N. Kato и соавт. [241], проведенном в японской популяции, были получены данные о взаимосвязи заболеваемости ВМК с метеорологическими факторами.

Курение табака ассоциировано с выраженными атеросклеротическими изменениями экстракраниального отдела каротидных артерий [76]. Курение является независимым ФР развития инсульта, который, вероятно, ускоряет развитие атеросклероза. Значение влияния курения на риск ГИ является до настоящего времени неопределенным. В исследовании Ironside N. и соавт. [157] изучили ассоциацию фактора курения сигарет с исходами спонтанных ВМК среди 545 пациентов. Было установлено, что оценка по индексу Бартеля (BI) в период 90 суток после заболевания, внутрибольничная и 90-суточная летальность были сопоставимы между курящими и некурящими пациентами [157].

Изучение особенностей распространенности факторов риска инсульта в мультиэтнических популяциях представляет значительный интерес для многих исследователей, так как предоставляет ценную информацию не только для разработки стратегий профилактики и лечения инсульта в различных популяциях, но и способствуют пониманию патогенетических механизмов развития инсульта у разных этносов. Более подробно по сравнению с факторами риска ГИ, изучались этнические особенности распределения факторов риска ИИ.

С.Ф. Tsai и соавт [277] провели мета-анализ 7 исследований (16 199 пациентов с ИИ из китайской популяции) и 11 исследований (16 189 белых пациентов с ИИ). Установлено, что пациенты из Китая заболевали в более раннем возрасте, чем пациенты европеоидной расы, а также имели аналогичную распространенность АГ, СД, курения и злоупотребления алкоголем, в то же время значительно более

низкую распространенность ФП, ИБС и гиперхолестеринемии. Ассоциации ФР с подтипами ИИ были в основном сходными у пациентов из Китая и пациентов европеоидной расы. По сравнению со всеми другими подтипами ИИ, СД чаще диагностировался при инсульте вследствие окклюзии крупной артерии; ФП и ИБС – при кардиоэмболическом инсульте; АГ и СД – при лакунарном инсульте. Авторы пришли к выводу о том, что среди пациентов с ИИ в Китае наблюдается более низкая распространенность ФП, ИБС и гиперхолестеринемии, а также в основном схожие ассоциации факторов риска у пациентов китайского происхождения и пациентов европеоидной расы с ИИ. Для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие исследования [277].

С целью изучения распространенности сосудистых ФР в этнических группах популяции Майами (США) были проанализированы данные Miami Stroke Registry [267]. Подтипы ИИ классифицировались по классификации TOAST. В группе исследования было 473 пациентов с инсультом (средний возраст 64 ± 14 года; мужчины 63,7%), в том числе 52,9% латиноамериканцев; 22,6% американцев африканского происхождения; 13,5% выходцев из карибского бассейна и 11,0% представителей европеоидной расы. Были установлены различия в распространенности ФР среди изучаемых этнических групп. Например, атеросклероз крупных артерий был более распространен среди выходцев из карибского бассейна (OR = 1,74; 95% CI: 1,02-2,97), кардиоэмболические инсульты были более распространены среди латиноамериканцев (OR = 1,94; 95% CI: 1,28-2,96) и представителей европеоидной расы (OR = 2,66; 95% CI: 1,42-4,96) по сравнению с другими этническими группами. Авторы подчеркивают, что полученные данные о различиях в представленности факторов риска инсульта среди различных расово-этнических групп частично объясняют особенности, лежащие в основе межэтнических различий в частоте распространенности подтипов инсульта [267].

Возрастные и этнические особенности в распространенности ФР были изучены в исследовании Y. Wang и соавт. [93]. Было показано, что в популяции Южного Лондона увеличивается распространенность СД среди лиц черной расы в

возрасте от 15 до 54 лет. При этом зафиксировано уменьшение распространенности ФР инсульта среди белой расы в возрастной группе старше 55 лет, но такой тенденции не наблюдалось у лиц молодого возраста, а также среди представителей черной расы [93].

В исследовании Т.Н. Park и соавт. [176] изучили гендерные и возрастные особенности распространенности основных ФР инсульта в корейской популяции. На основании данных национального госпитального регистра инсульта, было идентифицировано 9417 случаев ИИ с 2008 по 2011 гг. Распространенность АГ, СД, гиперлипидемии, ФП, предшествующего инсульта, ИБС были изучены в обеих гендерных группах, а также в различных возрастных группах. АГ и гиперлипидемия были более распространены у мужчин до среднего возраста, но затем становились более распространены среди женщин, в то время как сахарный диабет был более распространен среди женщин старше 65 лет. Частота ФП возрастала с увеличением возраста в обеих гендерных группах, но была более распространена среди женщин, включая все возрастные группы. Таким образом, в корейской популяции распространенность тех или иных факторов риска среди пациентов, перенесших инсульт, имеет особенности в зависимости от гендерной принадлежности и возраста [176].

Гендерные особенности в распространенности факторов риска инсульта были исследованы нами в работе [354], где показано, что среди 1269 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) (54,3% с ИИ; 19,8% с ТИА; 19,9% с ГИ; 6% – другие диагнозы) стенозирующие процессы в брахиоцефальных артериях чаще диагностировались у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,05$; OR = 2,41; 95% CI: 1,53-3,38).

В популяции южного Лондона была также изучена частота цереброваскулярных факторов риска у пациентов с первичным инсультом в разных этнических группах [126]. В исследование были включены 1254 пациентов, в том числе 79,3% белых пациентов, 16,2% чернокожих пациентов, 4,1% другого и 0,3% неизвестного этнического происхождения. Популяция чернокожих пациентов характеризовалась значительно меньшей частотой ФП ($p = 0,001$),

злоупотребления алкоголем ($p < 0,001$), курения ($p < 0,001$), при этом были более распространены АГ ($p < 0,001$) и сахарный диабет ($p < 0,001$) [126].

В исследовании Sharma V.К. и соавт. [307] изучили взаимосвязь между различными кардиоваскулярными ФР, подтипами инсульта и исходами заболевания в мультиэтнической популяции Сингапура. В группе исследования ($n = 481$; средний возраст $64,1 \pm 11,9$ лет) было 74% китайцев, 17% малайцев, 9% индийцев. Распространенность ФР была одинаковой во трех этнических группах за исключением сахарного диабета (китайцы 39,8%; малайцы 67,5%; индийцы 52,3%; $p < 0,001$). АГ и гиперхолестеринемия были наиболее частыми кардиоваскулярными ФР. При этом не было установлено значимых различий в госпитальной летальности и функциональных исходах между тремя этническими группами. Таким образом, несмотря на существующие различия в факторах риска, этиологии и подтипах инсульта, краткосрочные исходы были идентичными в трех различных этнических популяциях Сингапура [307].

Исследований по этническим особенностям распространенности модифицируемых факторов риска ГИ немного [139, 206, 261].

Установлено, что в китайской популяции доля ГИ в общей структуре инсульта высока [317]. Результаты недавно опубликованного исследования С.Ф. Tsai и соавт. [139] о распространенности основных факторов риска инсульта среди пациентов с ГИ и ИИ в китайской популяции основаны на данных госпитального регистра за период с 2006 по 2011 гг. Всего было исследовано 1373 пациентов с ГИ и 4953 пациентов с ИИ. Средний возраст больных с ГИ был значимо меньше, чем пациентов с ИИ (61 год против 68 лет, $p < 0,001$), при этом между гендерными группами не было установлено значимых различий в возрасте. АГ (OR = 2,23; 95% CI: 1,74-2,87) и злоупотребление алкоголем (OR = 1,44; 95% CI: 1,16-1,77) имели более значимые ассоциации с ГИ, чем с ИИ, в то время как сахарный диабет, ФП, ИБС, гиперлипидемия, курение и транзиторные ишемические атаки были более часты при ИИ, чем при ГИ. Авторы пришли к выводу, что в китайской популяции АГ и злоупотребление алкоголем имеют более сильную ассоциацию с риском ГИ, чем с ИИ, особенно у молодых пациентов [139].

В исследовании N.A. Khan и соавт. [280] были установлены особенности распространенности ВМК в популяции Канады. Среди представителей этносов из Восточной Азии доля ВМК была наибольшей (30% в общей структуре инсульта), в то время как среди выходцев из Южной Азии этот показатель составил 17%, среди белого населения – 15% ($p < 0,001$) [280].

В исследовании [206] оценили заболеваемость первичными ВМК и САК и связанных с ними факторов риска в зависимости от этнической принадлежности. Были обследованы пациенты с первичным инсультом из популяции Южного Лондона (395 случаев ВМК и 171 случай САК). Было установлено, что среди чернокожих молодых пациентов распространенность АГ до развития ГИ была наиболее высокой [206].

Такие ФР как возраст и сахарный диабет ассоциированы с повышенным риском летального исхода ГИ, что было показано в исследовании [261] на основании изучения данных регистра инсульта Южного Лондона в мультиэтнической популяции из 271 817 человек, в том числе 566 пациентов с первичным ГИ (395 ВМК, 171 САК). Средний возраст составил 62,3 года; 365 пациентов (64,5%) принадлежали к европеоидной расе, 132 пациента (23,3%) – к черной расе; 69 пациентов (12,2%) были другой или неизвестной этнической принадлежности. Возраст ($p < 0,001$) и наличие СД (RR = 1,69; 95% ДИ 1,06–2,70) были связаны с повышенным риском летального исхода. Пациенты с тяжелым инсультом (шкала комы Глазго < 9 баллов) имели повышенный риск смерти (RR = 6,5; 95% ДИ 4,68–8,90) по сравнению с пациентами с легким инсультом (шкала комы Глазго > 12 баллов). Лечение в инсультном отделении снижало долгосрочный риск смерти (RR = 0,70; 95% ДИ 0,50–0,98). У чернокожих пациентов риск смерти был ниже (RR = 0,62; 95% ДИ 0,42–0,92) по сравнению с пациентами европеоидной расы [261].

В популяции Якутии ранее нами были изучены факторы риска ВМК по данным госпитального регистра инсульта [399, 403]. В группе пациентов с ВМК по сравнению с контрольной группой было выявлено значимые различия в частотах АГ ($p < 0,0001$), злоупотребления алкоголем ($p < 0,001$), но не сахарного диабета (p

= 0,522), курения ($p = 0,972$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,467$), ФП ($p = 0,835$), уровня ОХС ($p = 0,057$), ИМТ ($p = 0,986$) [399].

В работе [403] исследовали распространенность факторов риска инсульта в группе пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями ($n = 290$) и в контрольной группе ($n = 235$), сопоставимой по полу, возрасту и этнической принадлежности. Было установлено, что частота АГ ($p < 0,0001$; ОШ = 5,7; 95% ДИ:3,4-9,5) и злоупотребления алкоголем ($p < 0,001$; ОШ=2,66; 95% ДИ:1,6-4,4) были статистически значимо выше среди пациентов с ВМК в сравнении с контрольной группой [403].

По предварительным данным территориально-популяционного регистра инсульта в Якутске [413] частота курения, заболеваний сердца, ФП, перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе были статистически значимо выше среди пациентов с инсультом европеоидной расы по сравнению с пациентами азиатской расы.

Были проведены исследования распространенности ФР среди пациентов с инсультом по данным территориально-популяционного регистра в Якутске в 2002-2004 гг. Было установлено, что АГ диагностируется у 88,9%, курение у 43,1%, дислипидемия у 39,5%, ИБС у 38,6%, ФП у 14,8%, инфаркт миокарда у 14,0%, сахарный диабет у 11,9%, злоупотребление алкоголем у 4,5%, стресс у 19,9%, наследственная отягощенность у 60,7% пациентов с инсультом. Среди пациентов с инсультом некоренного этноса Якутии были более распространены курение, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем [71].

В исследовании [8] показано, что прогностически значимыми ФР цереброваскулярных заболеваний у мужчин русской популяции является АГ, курение в возрасте 30-59 лет, избыточная масса тела, гипокинезия, в то время как у якутов – АГ, курение в возрасте 20-49 лет, избыточная масса тела, гипокинезия, злоупотребление алкоголем. Среди женщин в русской популяции прогностически значимыми факторами явились АГ, курение в возрасте 30-59 лет, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, гипокинезия, а у женщин в якутской популяции – АГ, курение, злоупотребление алкоголем в возрасте 30-59 лет, избыточная масса тела, гипокинезия [8]. В исследовании [43] при сравнении частот ФР инсульта

установлено, что СД и избыточная масса тела реже встречались в якутской популяции по сравнению с московской: (7,7% против 21,9%, $p = 0,005$) и (49,5% против 72%, $p = 0,004$) соответственно. Основными факторами риска ИИ в московской и якутской популяциях явились АГ (84,5% и 74% соответственно), патология сердца (75,0% и 65,4%) и курение (43,0% и 42,3%) [43].

Этнические особенности распространенности факторов риска инсульта среди пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями были изучены нами в исследовании [370]. Исследовали распространенность факторов риска инсульта по данным территориально-популяционного регистра в г. Якутске среди пациентов с ВМК азиатской и европеоидной рас. Было показано, что фибрилляция предсердий, а также другая патология сердца, включая кардиомиопатии, ишемическую болезнь сердца, клапанные пороки сердца, диагностировались чаще среди пациентов европеоидной расы в сравнении с пациентами азиатской расы. Распространенность АГ, сахарного диабета, инфаркта миокарда в анамнезе, дислипидемии не имела статистически значимых различий в зависимости от расово-этнической принадлежности [370].

1.2.1. Патогенез и факторы риска субарахноидального кровоизлияния

Аневризмы головного мозга являются причиной ГИ в случае их разрыва. При этом установлено, что большинство аневризм не носят врожденного характера, а развиваются с увеличением возраста. Данное утверждение косвенно подтверждается тем фактом, что в детском возрасте артериальные аневризмы головного мозга встречаются очень редко [208, 321].

В ранее опубликованном нами обзоре [404] были представлены результаты эпидемиологических исследований, а также исследований по изучению патогенеза и генетических аспектов риска развития нетравматических аневризм головного мозга и САК. Данные исследований, проведенных в последнее время, подтверждают, что формирование и разрыв артериальных аневризм головного мозга происходит вследствие сложного взаимодействия модифицируемых факторов и генетической предрасположенности. Открытие новых факторов риска

заболевания, в том числе генетических, вносит вклад в понимание механизмов развития аневризм, а также может стать основой для профилактики САК [404].

К установленным генетически детерминированным состояниям, являющимся причиной развития аневризм головного мозга, относят болезнь Элерса-Данло IV типа (с наследственно обусловленным дефектом коллагена) [315]. Кроме того, аутосомно-доминантное заболевание поликистоз почек сопровождается развитием аневризм в 10-13% случаев, при этом чаще образуются аневризмы средней мозговой артерии [315]. Коарктация аорты, серповидноклеточная анемия [315], микотическая патология [15] указываются в качестве редких причин развития аневризм.

Но для подавляющего большинства случаев аневризм головного мозга имеют значение такие распространенные факторы риска инсульта как АГ, злоупотребление алкоголем, курение, семейный анамнез [279, 283]. Вероятно, это обусловлено тем, что в патогенезе заболевания играют роль несколько взаимодействующих механизмов.

В числе основных патогенетических механизмов, ведущих к развитию аневризм головного мозга, указывается истончение структурных элементов стенки артерии головного мозга. Так, в качестве одной из причин данного состояния указываются изменения во внутренней эластической мембране и внеклеточном матриксе [1]. Причинами подобных состояний могут быть несколько факторов. Например, установлено, что аневризмы головного мозга наиболее часто диагностируются в области артериальных бифуркаций и ангуляций, то есть там, где наиболее сильно проявляется гемодинамическое воздействие на стенку церебрального сосуда [194]. Это подтверждено математическими моделями, которые продемонстрировали, что в области бифуркации и ангуляции сосудистая стенка испытывает аномально высокие гемодинамические нагрузки, что приводит к гемодинамическому стрессу и ремоделированию [194].

Паттерны неблагоприятного сдвигового напряжения играют ключевую роль в локализации, формировании и прогрессировании аневризм головного мозга. Сложные и изменяющиеся во времени аневризматические паттерны зависят как от

морфологии сосудов, так и от переменных условий системного кровотока [333]. Таким образом, сильное гемодинамическое воздействие вызывает изменения во внутренней эластической мембране, которое приводит к истончению меди и выпячиванию стенки сосуда кнаружи [1, 249, 263, 286, 336]. Расширение дефекта сосудистой стенки приводит к образованию артериальных аневризм головного мозга [158]. В данном процессе немаловажную роль играет локальное воспаление, которое развивается в месте повреждения эндотелия и является критическим процессом, предшествующим образованию и разрыву аневризм головного мозга [212].

Хроническое воспаление играет важную роль в патогенезе аневризм головного мозга и характеризуется инфильтрацией воспалительными клетками, пролиферативными и фиброзными ремодулирующими реакциями [212]. Апоптоз гладкомышечных клеток приводит к их уменьшению и к нарушению синтеза эластических волокон [15, 271]. Установлено, что при разрыве аневризмы происходит значительная инфильтрация выпячивания сосудистой стенки макрофагами [310].

В патогенезе образования аневризмы участвуют фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [281], матриксные металлопротеиназы (ММП), которые вовлечены в ремоделирование внеклеточного матрикса [199, 238, 282]. Предполагается, что альфа-фактор некроза опухоли (TNF- α) является ключевым иммуномодулятором, участвующим в патогенезе артериальных аневризм головного мозга. Это может происходить через TNF- α -опосредованное повреждение эндотелия, активацию генов ремоделирования матрикса, фенотипическую модуляцию клеток гладких мышц, активацию макрофагов, хемотаксических цитокинов, продукцию свободных радикалов, ведущих к окислительному стрессу и апоптозу клеток. TNF- α рассматривается в качестве потенциальной мишени для разработки новых методов лечения аневризм [332].

Роль атеросклероза в возникновении аневризм оценивается неоднозначно. Согласно исследованиям [107, 198, 228] атеросклероз является одним из ключевых звеньев патогенеза образования аневризм, другие авторы не поддерживают данную

гипотезу [185]. Однако, установлено, что, например, атеросклероз является фактором риска образования аневризм экстрацеребральной локализации, например, в аорте [106, 274, 344]. К тому же, как правило, атеросклеротические изменения встречаются в стенках аневризм даже малого диаметра, при этом существует положительная корреляция величины аневризмы со степенью атеросклеротических изменений [228]. Аневризма головного мозга в своем развитии проходит периоды роста и стабильности [186], что соответствует периодам высокого и низкого риска ее разрыва.

В отношении факторов риска разрыва аневризм головного мозга среди исследователей нет единого мнения. Важнейшими факторами, влияющими на риск разрыва аневризмы, являются ее диаметр и локализация [128, 159, 247, 262]. По мнению авторов исследования [247], при локализации аневризмы в передней соединительной артерии риск разрыва увеличивается, в то время как по данным других авторов [262] опасной является локализация в задних отделах виллизиева круга. По данным исследования [247] риск разрыва аневризмы сосудов головного мозга ассоциирован с большим диаметром (равным семи и более миллиметрам).

В исследовании Björkman J. и соавт. [293] изучили факторы риска роста интрацеребральных аневризм в финской популяции. В группе исследования было 205 пациентов с 350 неразорвавшимися аневризмами. 10,3% аневризм при динамическом ангиографическом исследовании в период медианного наблюдения в 1,7 года показали увеличение размеров не менее, чем на 1 мм. При этом показатели диаметра аневризмы и ее локализация в средней мозговой артерии были факторами риска увеличения аневризмы [293].

В исследовании N. Etminan и соавт. [96] показано, что большое количество недавно образованного коллагена I типа в аневризмах указывает на существование постоянного процесса ремоделирования, соответственно, и на увеличение риска разрыва аневризмы. Было установлено, что во всех образцах разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм, полученных при хирургическом лечении, присутствует коллаген I типа независимо от возраста больного, диаметра и морфологии аневризмы. С использованием радиоактивного изотопа углерода (^{14}C)

было установлено, что возраст коллагена I типа в аневризме у больных с АГ и курением был значительно меньше, чем у тех, кто не имел этих факторов риска [96].

Опубликованы данные о влиянии диеты на риск САК, например, употребления обезжиренного молока и фруктов [151], приема пищевых антиоксидантов и соевых продуктов [250, 251], ведущих к уменьшению риска заболевания.

В отношении взаимосвязи уровня липопротеинов и риска развития САК в настоящее время у исследователей нет единого мнения. Роль, которую играет уровень ОХС в патогенезе развития САК, неясна. Систематический обзор (Lindbohm J.V. и соавт.) [232] обобщил результаты исследований по изучению ассоциаций между показателями липидного профиля и риском САК. Согласно данным обзора, высокий уровень ОХС увеличивает риск САК у мужчин, тогда как роль ЛПВП остается неясной [232].

Значение ЛПВП для риска развития САК подтверждено данными исследования [92], проведенного в финской популяции. При изучении липидного профиля 543 пациентов с САК было показано, что низкий уровень ЛПВП ассоциирован с риском заболевания у женщин. По данным исследования [92], было установлено, что у мужчин повышенные уровни ОХС, ЛПНП и низкий уровень ЛПВП ассоциированы с риском заболевания.

По данным систематического обзора [232] повышенный уровень холестерина также ассоциирован с риском САК вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга у мужчин, тогда как роль ЛПВП остается неясной. В проведенном нами ранее исследовании [395] было показано, что низкий уровень ОХС у мужчин и женщин, а также низкий уровень ЛПВП и повышенный уровень ЛПНП у женщин ассоциированы с риском САК.

1.3. Клиническая картина геморрагического инсульта

1.3.1. Клиническая картина внутримозговых кровоизлияний

Кровоизлияния в головной мозг могут развиваться по типу гематом и микрокровоизлияний [66]. Классификация гематом в полушариях головного мозга

по объему представлена следующими градациями: небольшие гематомы (менее 40 мл), большие гематомы (41-60 мл) и массивные гематомы (61 мл и более) [9].

Массивные гематомы принято делить на супратенториальные и субтенториальные [66]. В зависимости от локализации гематомы подразделяют на лобарные, латеральные, медиальные, мозжечковые и локализующиеся в стволе головного мозга [309]. К супратенториальным гематомам относят латеральные и медиальные (по отношению к внутренней капсуле), смешанной локализации, а также лобарные гематомы, расположенные в белом веществе доле мозга. Гематомы, локализованные в стволе мозга и мозжечке, относят к субтенториальным гематомам [66].

Для гипертензивных гематом характерны кровоизлияния в подкорковые узлы: 55-60% путаменальные, 10-15% таламические, 15% мозжечковые, 10% стволовые (варолиев мост), 10% субкортикальные (лобарные) кровоизлияния [28].

ВМК могут протекать по типу атипичной псевдоишемической формы в 24,3%, при которой наблюдаются острое начало и очаговая симптоматика при отсутствии или минимальной выраженности общемозговых симптомов. Варианты течения заболевания с острым началом, общемозговой и очаговой симптоматикой представлены злокачественной формой в 36,4 %, прогрессирующей формой в 27,1 %, непровиссирующей формой в 12,2 % [36].

Дебют заболевания часто связан с повышением АД, физической нагрузкой, приемом алкоголя. В клинической картине ведущим синдромом являются общемозговые расстройства (цефалгия, тошнота, рвота, психомоторное возбуждение). В 16% возникают генерализованные эпилептические приступы. Быстро развивается угнетение сознания вплоть до комы [15]. Менингеальная симптоматика у пожилых пациентов может быть не выражена в одной трети случаев. Вегетативная симптоматика представлена изменением окраски кожных покровов, нарушениями дыхания, гемодинамики, гипертермией [15].

Очаговая симптоматика ВМК зависит от локализации кровоизлияния. Гематомы в таламусе встречаются в 10-15% случаев [225]. В локализации массивных медиальных гематом выделяют кровоизлияния только в таламус; в

таламус с распространением на внутреннюю капсулу; в таламус с проникновением крови в желудочки мозга и в средний мозг [66]. Для клинической картины таламических кровоизлияний типичны быстро прогрессирующий гемипарез с сенсорными расстройствами, парез взора, глазодвигательные расстройства, узкие зрачки. При этом двигательный дефицит более выражен, чем сенсорные нарушения. Гемипарез развивается в результате компрессии внутренней капсулы гематомой и может варьировать от преходящего гемипареза до вялой гемиплегии. Сенсорный атаксический гемипарез с дискоординацией контралатеральных конечностей и нарушением проприоцептивной чувствительности может развиваться при кровоизлияниях, поражающих таламус вентролатерально. В некоторых случаях уровень сознания не снижается, несмотря на наличие обширной гематомы [309]. Медиальные гематомы имеют сравнительно небольшой объем и часто осложняются прорывом крови в желудочки мозга (70-80%), а также развитием острой окклюзионной гидроцефалии (ООГ) [66]. Медиальные гематомы, распространяющиеся на большую часть таламуса, часто разрушают стенку III желудочка и проникают в его полость [66].

Массивные латеральные гематомы могут локализоваться: только в базальных ядрах; в базальных ядрах с распространением на часть внутренней капсулы и белого вещества головного мозга; в базальных ядрах с распространением на всю внутреннюю капсулу или ее большую часть, а также на белое вещество полушарий мозга [66].

Скорлупа чечевицеобразного ядра является наиболее частой локализацией массивных гематом (35%-50% случаев) [33, 225, 168, 343]. Клиническая картина классического путаминального кровоизлияния представлена вялой гемиплегией, нарушением чувствительности по гемитипу, гомонимной гемианопсией, параличом сопряженного взора при кровоизлиянии в левое полушарие. Очаговая симптоматика развивается остро или подостро в течение нескольких минут или часов умеренным снижением уровня сознания. Афазия неспецифична и может быть при некоторых вариантах в расположении гематомы. Небольшие кровоизлияния в скорлупу часто вызывают только контралатеральный гемипарез и

гемисенсорный дефицит, без глазодвигательных нарушений и нарушений сознания. В 9,5% случаев при кровоизлияниях в скорлупу наблюдаются асимптоматическое течение заболевания. Подобная клиника описывается в 1,5% всех инсультов. Распространение крови в желудочки мозга происходит обычно при больших путаминальных гематомах и сопровождается высокой летальностью [308].

Каудальные геморагии составляют примерно 7% от всех ВМК [309]. Наиболее частым клиническим проявлениями являются выраженная головная боль, тошнота, рвота и менингеальные знаки, таким образом напоминая клинику САК или первичного интравентрикулярного кровоизлияния [27]. Это объясняется тем, что происходит быстрое проникновение крови в желудочки мозга.

Лобарные геморагии возникают в белом веществе больших полушарий и располагаются в области между корой и подлежащим белым веществом [66]. В зависимости от локализации выделяют лобные, височные, теменные, затылочные лобарные гематомы. Частота АГ как причины кровоизлияния при лобарных гематомах низкая и составляет всего 20-47,5%, в то время как для других локализаций гематом составляет от 57 до 97% [309]. Более часто, чем при гематомах других локализаций возникают судорожные приступы (от 16,3% до 36% случаев), при этом приступы чаще носят фокальный характер. Кома возникает редко (в 5-19% случаев) [309].

Гематомы в мост мозга диагностируются в 5-12% от всех случаев ВМК [225, 347]. По данным исследования [104] понтинные гематомы составляют 0,36 % всех инсультов, а среди ВМК их доля составляет 3,4%. Благодаря методам нейровизуализационных исследований удалось установить, что прогноз при кровоизлиянии в мост не всегда является таким тяжелым, как считалось ранее. Доля выживших пациентов с гематомами данной локализации, по данным центров экстренной медицинской помощи, составляет около 40% [104].

В исследовании [105] гематомы в мозжечке составили 6,9% от всех ВМК, летальность составила 21,4%. Кровоизлияние при гематомах в мозжечок может распространяться в покрывку моста мозга, при этом часто возникает прорыв крови

в полость IV желудочка, что особенно характерно для локализации гематом в области червя мозжечка [66]. Характерными клиническими признаками кровоизлияний в мозжечок являются атаксия, дисметрия конечностей, дизартрия, нистагм, может развиваться кома [105]. Гематомы данной локализации, по некоторым сведениям, характерны для кровоизлияний на фоне приема антикоагулянтов [225]. Инсульт с локализацией в области мозолистого тела проявляется спутанностью сознания [5].

Кровоизлияния в головной мозг нередко выявляются у пациентов с тромбозами синусов и вен. В проведенном нами исследовании [368] геморрагический характер изменений в веществе головного мозга выявлен у большинства пациентов с церебральным венозным инсультом (51,8% из 27 больных). Этиологическими факторами венозных инсультов являются период беременности и родов, прием оральных контрацептивов, вторичная тромбофилия, а также тромбофилия неустановленной этиологии [367].

По сравнению с ГИ другой этиологии, ВМК на фоне приема антикоагулянтов обладают повышенным риском увеличения объема, сопровождающимся клиническим ухудшением и риском летального исхода [172]. Интракраниальные кровоизлияния являются наиболее тяжелыми осложнениями антикоагулянтной терапии [219]. По данным исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) из 18 113 пациентов с ФП в течение двухлетнего периода у 153 пациентов были диагностированы интракраниальные кровоизлияния: 46% ВМК (летальность составила 49%), 45% субдуральных кровоизлияний (летальность 24%) и 8% САК (летальность 31%). Риск интракраниального кровоизлияния составил 0,76%; 0,31% и 0,23% в год среди пациентов, принимавших соответственно варфарин, дабигатран в дозе 150 мг дважды в сутки, дабигатран 110 мг дважды в сутки ($p < 0,001$ для каждой дозировки дабигатрана против варфарина) [219].

Сведения о локализации гематом, возникших на фоне приема антикоагулянтной терапии, по данным разных источников, имеют противоречивый характер [101, 234, 340]. В исследовании [101] показано, что из 327 пациентов с

ВМК, госпитализированных в течение трех суток с момента возникновения заболевания, у 12% были диагностированы кровоизлияния в мозжечок. При этом в 75% случаев гематом в мозжечке кровоизлияние возникло на фоне приема варфарина с МНО $>2,5$ ($p < 0,0001$). Кроме того, наличие инсульта в анамнезе ($p = 0,002$) и заболевания сердца ($p = 0,018$) встречались чаще при гематомах в мозжечке по сравнению с гематомами других локализаций. Таким образом, было показано, что гипокоагуляция с МНО $>2,5$ на фоне терапии варфарином ассоциирована с локализацией гематом в мозжечок [101].

Напротив, в исследовании [340] было установлено, что для варфарин-ассоциированных гематом характерна более частая локализация в стволе головного мозга. В группе обследования было 404 последовательно госпитализированных пациента с ВМК, в том числе 69 пациентов принимали варфарин до заболевания инсультом. Гематомы, возникшие на фоне приема варфарина, имели больший объем (медиана 23,9 мл против 14,2 мл, $p = 0,046$). У пациентов с гипокоагуляцией с МНО $>3,0$ частота гематом в стволе мозга была выше по сравнению с пациентами с показателями МНО в пределах терапевтического диапазона (24,0% против 6,1%; $p = 0,005$). При этом не было установлено ассоциации между объемом гематомы и уровнем МНО в дебюте заболевания [340].

В работе [234] были ретроспективно изучены случаи ВМК ($n = 484$), госпитализированные в период 7 суток от дебюта инсульта (до заболевания 38 пациентов принимали варфарин, 70 – антиагрегантные препараты, 8 – двойную терапию антиагрегантами и антикоагулянтами, остальные пациенты ($n = 368$) не принимали никакой антитромботической терапии). Следующие локализации были наиболее частыми в группе пациентов, получавших антитромботическую терапию по сравнению с теми, кто не принимал такой терапии: таламическое кровоизлияние (44,8% против 30,7%), кровоизлияние в мозжечок (7,8% против 2,7%), лобарное кровоизлияние (18,1% против 11,4%). По сравнению с путаменальными кровоизлияниями прием антитромботической терапии способствовал более частой локализации гематомы в мозжечке (OR = 3,66; 95% CI: 1,31-10,18), долях головного мозга (OR = 2,27; 95% CI: 1,12-4,57) и таламусе (OR = 2,20; 95% CI: 1,06-4,54) [234].

В первые часы после возникновения ВМК нередко происходит прогрессирующее увеличение объема кровоизлияния. По данным нейровизуализационных исследований, экспансия гематомы продолжается от одного до двадцати часов [285]. Согласно данным исследования [229], приблизительно у 30% больных кровотечение, приводящее к увеличению гематомы, продолжается в течение нескольких часов от момента развития инсульта. Повышенный уровень АД увеличивает риск экспансии гематомы на 40%, а снижение систолического АД ниже 150 мм рт ст, напротив, может предотвратить увеличение объема [120]. Перифокальный отек вокруг ВМК развивается в период трех часов с момента кровоизлияния и постепенно нарастает в течение 72 часов [225].

Прорыв крови в желудочки мозга наблюдается в 30-85% случаев ВМК. Наиболее высокая вероятность прорыва крови в желудочки охраняется в течение 2-3 суток. Подкорково-капсулярные кровоизлияния в 40% прорываются в центральную часть бокового желудочка. Гематомы теменно-затылочной и затылочной области прорываются в задний рог бокового желудочка, гематомы теменно-височной и височной областей – в нижний рог бокового желудочка с одинаковой частотой – 9,4%. Наиболее часто (до 80%) прорыв крови в желудочки мозга наблюдается при таламических кровоизлияниях, при этом если их объем больше 10 см³, риск развития данного осложнения очень высок [15].

По данным проведенного нами ранее исследования [347] прорыв крови в желудочки мозга диагностируется в 39,7% случаев ВМК. Данное осложнение чаще возникало при медиальных гематомах (53,6%) по сравнению с латеральными гематомами (21,5%) ($p < 0,05$), и чаще при гематомах смешанной локализации (61,8%) по сравнению с латеральными гематомами (21,5%) ($p < 0,01$) [347].

Прорыв крови в желудочки мозга сопровождается развитием острой окклюзионной гидроцефалии (ООГ), при этом только в 10% случаев непосредственной причиной ООГ является излившаяся в желудочки кровь, приводящая к закупорке путей оттока ликвора. Чаще всего наблюдается сочетанный механизм развития ООГ (наличие крови путях ликворооттока и

сдавление их очагом поражения). В ряде случаев непосредственной причиной ООГ служит компрессия ликворных путей очагом поражения. При этом объем супратенториальных гематом в меньшей мере, чем их локализация, влияет на возникновение ООГ [15].

О возникновении дислокации ствола мозга свидетельствуют нарастание расстройств сознания, односторонний мидриаз, смена полушарного пареза взора на стволовой, глубокие расстройства дыхания и сердечной деятельности. Показано, что в острой стадии ВМК (на 1-3 сутки) на выраженность дислокационного синдрома в равной степени влияют объем гематомы с сопровождающим ее перифокальным отеком, прорыв крови в желудочки мозга и ООГ [15]. Изредка, преимущественно в случаях, когда ВМК развивается по типу геморрагического пропитывания, общемозговые и очаговые симптомы нарастают в течение 1-2 недель, заболевание имеет прогрессирующее, иногда ремиттирующее течение [15].

Пациенты с ВМК подвержены высокому риску тромбэмболии легочных артерий, сопряженных с высоким уровнем летальности [137]. Частота симптоматического тромбоза глубоких вен при ВМК варьирует от 3% до 7%, а субклинические тромботические явления составляют около 17% [116].

В ранее проведенном нами исследовании [400] была проведена сравнительная характеристика частоты возникновения острого инфаркта миокарда (ИМ) у больных с ВМК ($n = 1155$) и САК ($n = 516$). В остром периоде у больных САК инфаркт миокарда развился в 3,3%, у больных с ВМК – в 2,6% ($p = 0,43$). ИМ развивался у пациентов с более тяжелым клиническим течением. У пациентов с ВМК при медиальных гематомах ИМ развивался чаще, чем при кровоизлияниях других локализаций ($p = 0,02$). Летальность в случаях ГИ в сочетании с инфарктом миокарда была выше, чем у пациентов без данного осложнения (76,6% против 25,9%; $p < 0,0001$) [400]. Геморрагический инсульт, согласно критериям NINDS–AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) является одним из подтипов сосудистой деменции [47].

Прогноз лечения и исхода ВМК зависит прежде всего от развития осложнений. Наиболее тяжелые из них: прорыв крови в желудочки мозга, дислокация и ущемление различных отделов мозга вследствие выраженного отека, развитие ООГ и вторичных геморрагий в ствол мозга [15]. К прогностически неблагоприятным симптомам при ВМК относятся: нарушения сознания в дебюте заболевания, значительный объем и медиальная локализация гематомы, прорыв крови в желудочки мозга, высокое систолическое АД в первые часы инсульта, раннее развитие застойных дисков зрительных нервов, перенесенный в прошлом инсульт или инфаркт миокарда, нарушения витальных функций [15].

ВМК и САК имеют повышенные показатели летальности по сравнению с ИИ. Например, согласно данным регистра инсульта, организованного НИИ неврологии АМН СССР (ныне Научный центр неврологии) [80] летальность в остром периоде ГИ (в течение 21 суток от начала заболевания) ранее составляла 79,5%, в то время как при ИИ – 28,7% [66].

Пациенты с тяжелым инсультом (оценка по шкале комы Glasgow <9 баллов) имеют повышенный риск летальности (OR = 6,5; 95% ДИ: 4,68-8,90) по сравнению с пациентами с менее тяжелым инсультом (оценка по шкале Glasgow >12 баллов) [261]. Описана зависимость уровня летальности от объема гематомы: при супратенториальных гематомах не более 30 мл летальность составляла 5%, 30-50 мл – 35%, 50 мл и более – 85% [62, 66, 342].

В проведенном нами ранее исследовании предикторов летального исхода ВМК [382] была обследована группа пациентов, которым проводилось консервативное лечение. Для ВМК с летальным исходом по сравнению с ВМК с нелетальным исходом были характерны: больший объем гематом ($67,9 \pm 47,4$ см³ против $25,7 \pm 19,8$ см³ соответственно); меньший балл по шкале Глазго в дебюте заболевания ($7,8 \pm 2,1$ против $11,3 \pm 1,6$, соответственно), больший балл по шкале NIHSS ($25,6 \pm 6,5$ против $15,8 \pm 6,1$); меньшая частота прорыва крови в желудочки мозга ($p = 0,008$), ООГ ($p < 0,0001$), САК ($p = 0,0024$). Различия в частотах таких факторов риска развития инсульта как АГ, ГЛЖ, курение, злоупотребление алкоголем, гиперхолестеринемия, избыточный вес и ожирение, наследственная

отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, в обеих группах не имели статистически значимых различий.

Известно, что на летальность влияет уровень оказания специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной. В хирургическом лечении ВМК в последнее время широкое распространение получили малоинвазивные высокотехнологичные методы, в том числе эндоскопическое удаление гематом под контролем нейронавигации, пункционная аспирация и фибринолиз, зарекомендовавшие себя как наиболее эффективные [42, 77]. В некоторых публикациях показано, что существуют различия в уровне качества медицинского обслуживания и времени начала оказания медицинской помощи в зависимости от принадлежности к различным социально-экономическим группам. Лечение в специализированном отделении для лечения инсульта (stroke unit) уменьшало риск долгосрочной летальности (OR = 0,70; 95% ДИ: 0,50-0,98). Возраст, наличие сахарного диабета, тяжесть инсульта и лечение в stroke unit влияют на долгосрочные показатели смертности после ГИ [261].

В исследовании N.A. Khan и соавт. [280] был проведен ретроспективный анализ среди пациентов с ИИ и ГИ, госпитализированных в 12 инсультных центров. Хотя риск летального исхода и повторного инсульта в период одного года после заболевания ВМК был выше среди выходцев из Восточной Азии (35,5%) ($p = 0,002$) и у пациентов европеоидной расы (47,9%) по сравнению с выходцами из Южной Азии (30,2%) ($p = 0,002$), эти различия не подтвердились после разделения групп пациентов по полу, возрасту, тяжести инсульта и наличию сопутствующих заболеваний [280].

При исследовании особенностей клинической картины ВМК в популяции Якутии было установлено, что летальный исход гематом супратенториальной локализации был ассоциирован с большим объемом гематомы, наличием прорыва крови в желудочки мозга и в субарахноидальное пространство, острой окклюзионной гидроцефалии, а также со смешанной локализации гематомы. Низкий балл по шкале Glasgow и Скандинавской шкале, высокий балл по шкале NIHSS являются предикторами летального исхода, также как и лейкоцитоз в общем

анализе крови и повышение уровня глюкозы крови в дебюте заболевания. Наиболее распространенной формой ГИ были ВМК (80,8%), которые характеризовались летальностью преимущественно в трудоспособном возрасте (57 [51; 66] лет) [398].

1.3.2. Клиническая картина субарахноидальных кровоизлияний

Разрыв аневризм головного мозга приводит к развитию ГИ, в большинстве случаев это САК, но могут развиваться и субарахноидально-паренхиматозные, вентрикулярные, субарахноидально-вентрикулярно-паренхиматозные кровоизлияния. Большинство случаев САК (85%) развиваются вследствие разрыва аневризм, локализованных на нижней поверхности полушарий большого мозга [15]. В переднем отделе артериального круга локализуются 90% аневризм, на долю вертебрально-базиллярного бассейна приходятся остальные [15]. Аневризмы комплекса передней соединительной артерии являются наиболее частой причиной повторных внутримозговых кровоизлияний [19]. Установлено, что аномалии в строении церебральных сосудов отрицательно сказываются на кровоснабжении головного мозга в целом [50].

По данным исследования [19] аневризмы, явившиеся причиной САК, располагаются в передней соединительной артерии (ПСоА) – 44,9%; средней мозговой артерии (СМА) – 21,3%; внутренней сонной артерии (ВСА) – 24,7%; задней соединительной артерии (ЗСоА) – 3,4% и в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ) – 5,6%. Частота множественных аневризм составляет 10,1% [18].

В исследовании [215] установили, что у женщин выше риск развития множественных аневризм ($p = 0,046$) и аневризм левой ВСА (25,88% против 13,93%; $p < 0,01$), а аневризмы ПсоА встречаются реже по сравнению с мужчинами (17,11% против 31,15%; $p < 0,01$). Женщины имеют более низкий показатель соотношения размеров купола к шейке аневризмы ($2,16 \pm 0,82$ против $2,82 \pm 1,92$; $p < 0,01$) [215]. Также среди женщин с САК было менее распространено курение по сравнению с мужчинами (53,6% против 33,19%; $p < 0,01$) [215].

Аневризмы головного мозга малой величины, по данным проспективных международных когортных исследований, редко разрываются [290]. В исследовании Froelich J.J. и соавт. [290] ретроспективно проанализировали

расположение аневризм головного мозга, максимальную величину, соотношение диаметра купола к шейке, объем и наличие дочерних аневризм на основе данных предоперационной дигитальной субтракционной ангиографии или компьютерной томографии у 131 пациента, госпитализированных в течение пятилетнего периода в медицинский центр Австралии. Микрохирургическое клипирование было проведено 59 пациентам, эндоваскулярное лечение 72 пациентам. Средний диаметр аневризмы составил $6,4 \pm 3,7$ мм, соотношение купола аневризмы к шейке составило $2 \pm 0,8$, объем аневризмы 156 ± 372 мм³, дочерние аневризмы присутствовали в 70 аневризмах (53,4%). ПсоА была наиболее распространенной локализацией аневризмы (37,4%). Суммарные максимальные диаметры разорвавшихся аневризм составляли ≤ 5 мм у 49% пациентов, ≤ 7 мм у 73% и ≤ 10 мм у 90% пациентов [290].

Учитывая то обстоятельство, что не все аневризмы головного мозга разрываются, определение предикторов разрыва является в последнее время предметом интенсивных поисков. Одним из предикторов разрыва аневризмы является, по мнению авторов исследования [13], количество коллагена I в аневризме. Было показано, что в разорвавшихся и неразорвавшихся аневризмах сосудов головного мозга независимо от возраста пациента, диаметра и морфологии аневризмы содержится коллаген I типа, образованный менее 5 лет. Авторами сделан вывод о том, что большое количество относительно молодого коллагена I типа в аневризмах головного мозга свидетельствует о продолжающемся ремоделировании коллагена в аневризмах, при этом данный процесс значительно быстрее происходит у пациентов с факторами риска (АГ и курение) [13].

В исследовании Giordan E. и соавт. [275] (349 пациентов, у которых были диагностированы 385 аневризм головного мозга) установили, что риск роста аневризмы составляет 2,9% в год. Диаметр аневризмы (диаметр более 5 мм), локализация на базилярной артерии и потеря веса тела пациента значимо ассоциировались с риском увеличения аневризмы [275].

Диаметр аневризмы рассматривается как один из важнейших параметров, влияющих на риск разрыва аневризмы. В исследовании Zheng Y. и соавт. [292] в

группе из 415 пациентов с САК было показано, что средний диаметр всех разорвавшихся артериальных аневризм головного мозга составлял $5,3 \pm 3,1$ мм (диапазон от 1,1 до 28,5 мм), но данный параметр значительно варьировал в зависимости от локализации аневризмы. Например, средняя величина разорвавшихся аневризм ЗсоА была равна $5,8 \pm 3,1$ мм, в то время как средний диаметр разорвавшихся аневризм ПсоА составлял $4,6 \pm 1,7$ мм. Авторы пришли к заключению, что большинство разорвавшихся аневризм имеют диаметр менее 7 мм, или даже менее 5 мм [292].

Интересные данные получены в исследовании Bourcier R. и соавт. [140], проведенном в группе пар родственников с САК вследствие разрыва аневризм головного мозга. В результате исследования не было обнаружено значимых различий между количеством случаев, характеризующихся диаметром аневризм < 7 мм в момент разрыва у обоих родственников, по сравнению с количеством случаев, характеризующихся диаметром > 7 мм, а также случаев, когда у одного из родственников аневризма имела диаметр < 7 мм, а у другого > 7 мм ($p = 0,86$) [140].

В настоящее время актуальными являются исследования, нацеленные на поиск маркеров риска разрыва аневризм, которые можно определить, например, при таких неинвазивных методах диагностики как МР-ангиография. Усиление контрастности стенок аневризмы при МРТ-исследовании является предиктором нестабильности аневризмы и данный параметр должен регулярно оцениваться при динамическом наблюдении случайно выявленных аневризм [100]. Предполагается, что усиление контрастности стенки аневризмы при магнитно-резонансной томографии сосуда (VW-MRI) является потенциальным маркером воспаления стенки [270]. По данным исследования Lv N. и соавт. [270] неразорвавшиеся аневризмы с усиленной контрастностью сосудистой стенки имеют значительно больший диаметр ($p < 0,001$) и неправильную форму ($p = 0,003$) по сравнению с аневризмами без данных признаков. Диаметр аневризмы (OR = 1,536; 95% CI: 1,312-1,798; $p < 0,001$) и ее локализация (OR = 1,592; 95% CI: 1,237-2,049; $p < 0,001$) независимо ассоциированы с параметром усиленной контрастности сосудистой стенки при МРТ-исследовании [270].

В исследовании J.B. Hartman и соавт. [217] изучили корреляции между нейровизуализационными характеристиками аневризм головного мозга и клинической оценкой по шкале PHASES. Было показано, что пациенты с высоким риском разрыва аневризмы по шкале PHASES (более 3 баллов) с большей вероятностью демонстрировали усиление контрастирования и истончение стенки аневризмы по данным нейровизуализационного исследования по сравнению с группой пациентов с оценкой 3 и менее баллов по шкале PHASES.

Исследования гемодинамических показателей церебрального кровотока подтверждают их значение для развития и разрыва аневризмы головного мозга. В работе S. Tanioka и соавт. [266] показано, что высокий колебательный индекс скорости кровотока ассоциирован с риском разрыва, морфологическими и гемодинамическими характеристиками разорвавшихся аневризм.

Перспективным является направление по изучению биомаркеров разрыва аневризм головного мозга. В исследовании D. Nakagawa и соавт. [256] показано, что в просвете разорвавшихся аневризм содержится значительно более высокая концентрация растворимых фрагментов эластина человека по сравнению с неразорвавшимися аневризмами.

Клинические проявления САК зависят от массивности и локализации кровоизлияния. В зависимости от распространения крови выделяют субарахноидальные, субарахноидально-паренхиматозные, субарахноидально-вентрикулярные, субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные [15].

Клиническая картина САК характеризуется острым началом, с выраженной головной болью, часто со рвотой, менингеальным симптомокомплексом. Вместе с тем, иногда головная боль может проявляться в легкой форме, сменяясь системным головокружением. Нарушения сознания возникают примерно у 50% больных, у 45% развивается психомоторное возбуждение, иногда весьма выраженное [15].

Очаговая симптоматика при САК появляется при развитии гематом из разорвавшейся аневризмы, а также ишемии вследствие вазоспазма разорвавшейся артерии. Очаговые неврологические симптомы являются маркерами предполагаемой локализации источника кровоизлияния [19].

Разрыв аневризмы ПсоА может обусловить развитие нижнего парапареза вследствие возникновения двусторонних гематом или отсроченных инфарктов лобных долей [19]. Характерные симптомы разрыва аневризмы данной локализации – психические изменения в виде эмоциональной лабильности, психомоторного возбуждения, снижения интеллекта, нарушений памяти по типу конфабуляторно-амнестического синдрома. Для аневризм СМА характерно развитие контралатерального гемипареза вследствие излияния крови в субарахноидальное пространство сильвиевой щели [19], при этом возможны также гемигипестезия, афазия при поражении доминантного полушария, гомонимная гемианопсия [15]. Поражение глазодвигательного нерва возникает при аневризмах ВСА у места отхождения ЗСоА, реже при аневризмах базилярной артерии или верхней мозжечковой артерии, устья верхней хориоидальной артерии [19, 23].

Мозжечковая атаксия, а также синдром Валленберга-Захарченко возможны при расслоении позвоночной артерии. При аневризме ВСА в устье глазной артерии головная боль может локализоваться в параорбитальной области и на ипсилатеральной стороне, сопровождаться снижением остроты зрения и (или) выпадением полей зрения [15]. Бульбарные нарушения могут возникнуть при аневризмах базилярной артерии [15]. При аневризмах верхнего сегмента ОА выявляется одно- или двустороннее поражение глазодвигательного нерва, симптом Парино, вертикальный или горизонтальный нистагм, офтальмоплегия [15].

В 10% всех случаев САК аневризма не диагностируется. В двух третях этих случаев очаг кровоизлияния локализуется вокруг среднего мозга, обычно вентральнее его, а патофизиологические механизмы развития кровоизлияния остаются неясными. Было высказано предположение, что это перимезэнцефальное субарахноидальное кровоизлияние может возникнуть из-за разрыва вены, а не артерии, возможно, вследствие разрыва варикозного расширения вен или венозной мальформации [299].

Появление очаговой симптоматики на 2-3 неделе заболевания связано, как правило, с вторичной ишемией вследствие сосудистого спазма, при этом клиническая картина определяется бассейном спазмированной артерии, степенью

ее сужения и особенностями коллатерального кровоснабжения. Ишемия мозга увеличивает риск летального исхода после САК в 2,3 раза и снижает частоту благоприятных исходов более, чем на одну треть [15].

Эпилептические припадки развиваются примерно у 10% с САК, чаще они возникают в первые дни заболевания, но у одной трети появляются через 6 месяцев, и еще у одной трети – через год и более [15]. В исследовании О.И. Vorovik и соавт. [122] изучили частоту эпилептических припадков в группе из 305 пациентов с ГИ (127 пациентов с САК и 178 пациентов с неаневризматическим ГИ). Было установлено, что распространенность эпилептических припадков после ГИ достигает 7,5%, в группе пациентов с САК – 9,5%, в группе пациентов с неаневризматическим ГИ – 6,25%. Судорожный приступ в дебюте заболевания является неблагоприятным прогностическим критерием и ассоциирован с высокой летальностью. Локализация аневризмы в переднем отделе виллизиева круга и латеральная локализация гематомы ассоциированы с высоким риском развития эписиндрома [122].

Вегетативные нарушения в клинике САК обусловлены раздражением излившейся кровью гипоталамической области и спазмами ее артерий. У большинства больных на 1-2 день повышается температура тела, отмечается изменение пульса (бради- или тахикардия). Иногда рефлекторно повышается АД. В острой стадии САК появляются изменения на ЭКГ (нарушение внутрисердечной проводимости, признаки повышенной нагрузки на правые отделы сердца, отрицательный интервал S-T и другие признаки), которые могут симулировать инфаркт миокарда [15].

В ранее проведенной нами работе [394] изучена частота электрокардиографических изменений при цереброкардиальном синдроме (ЦКС) в остром периоде САК. ЦКС может возникнуть при различных поражениях головного мозга, особенно часто при САК, и характеризуется изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ). В остром периоде САК дифференциальный диагноз между острым коронарным синдромом (ОКС) и нейрогенным повреждением миокарда является актуальной проблемой для клинициста. Ранее нами обследован 91 пациент с САК в остром периоде, в 63,7% выявлены артериальные аневризмы

головного мозга, в 4,4% – артериовенозные мальформации. Синдром ЦКС был диагностирован в 24,2% случаев и сопровождался изменениями на ЭКГ: различные отклонения зубца Т, сегмента ST, появление патологического зубца Q в двух и более отведениях. При этом изменения на ЭКГ были ассоциированы с нарушением локальной сократимости миокарда левого желудочка ($p = 0,015$; OR = 6,2; 95% CI: 1,2-35,1). Электрокардиографические изменения были ассоциированы со случаями массивных кровоизлияний с летальным исходом ($p = 0,001$; OR = 5,3; 95% CI: 1,8-16,1), что свидетельствует о детерминирующей роли патологии центральной нервной системы в патогенезе ЦКС [394]. При САК часто наблюдаются электролитные нарушения и несахарный диабет, что обусловлено поражением близлежащих анатомических образований, включая гипоталамус [15].

САК вследствие разрыва аневризм характеризуется высокой летальностью, по данным разных источников от 8,3% до 66,7% [15, 82, 129, 130, 205]. По данным исследования М. Nemoto и соавт. [133] в дебюте заболевания выраженность общемозговой симптоматики, оцененная по шкале Glasgow, была выше у больных с САК, осложнившимся образованием гематом. При этом диаметр аневризм, осложнившихся гематомой, был больше, чем у аневризм без гематомы ($p < 0,001$). Кроме того, при САК с гематомой выше риск повторного разрыва аневризмы ($p < 0,001$). Чаще осложняются образованием гематом аневризмы СМА ($p < 0,001$). У пациентов с САК, осложнившихся развитием гематомы, чаще регистрируется неблагоприятный исход [133]. Среди выживших после САК больных в 12% случаев сохраняются выраженные ограничения в повседневной деятельности (3 балла по модифицированной шкале Rankin), кроме того в 6,5% случаев пациенты становятся зависимыми от посторонней помощи (4-5 баллов по шкале Rankin) [129].

По данным исследования Springer M.V. и соавт. [260] когнитивные нарушения развиваются у более, чем 20% пациентов, выживших после САК, в течение 1 года. Факторами риска когнитивных нарушений являются лихорадка, анемия, подлежащая переливанию крови, и отсроченная церебральная ишемия. Когнитивные расстройства после САК отрицательно влияют на восстановление функций и качество жизни пациентов [260].

Снижение летальности при САК вследствие разрыва аневризм в последние десятилетия связывают с развитием новых технологий лечения [129]. Клипирование или эндоваскулярное лечение разорвавшихся аневризм в течение первых 3 суток САК ассоциировано с лучшим исходом заболевания [195]. Хирургическое клипирование артериальных аневризм головного мозга является золотым стандартом предотвращения разрыва [198].

Наиболее частыми осложнениями эндоваскулярного лечения аневризм головного мозга являются тромбоэмболические осложнения и интраоперационный разрыв аневризмы. Для разорвавшихся аневризм данные показатели составляют 13,3% и 3,7% соответственно [273]. Периоперационная летальность при проведении эндоваскулярной эмболизации составляет 1,4% при разорвавшихся аневризмах и 1,7% при неразорвавшихся, при этом доля осложнений составляет 8,6% и 7,7%, соответственно [85, 171].

R.J. Damiano и соавт. в исследовании [98] изучили ассоциацию рецидива САК после эндоваскулярного лечения с морфологией аневризмы и кровотоком в ней. Большой размер аневризмы и шейки, меньшая плотность спирали и высокоскоростной поток крови в полости аневризмы до и после коилинга были ассоциированы с рецидивом САК.

M. Killer-Oberpfalzer и соавт. [198] исследовали процессы, происходящие после клипирования аневризм головного мозга, для этого изучили гистологию 17 аневризм, которые были извлечены при вскрытии через 3-21 день после клипирования, у 10 человек. С помощью световой микроскопии определяли положение клипсы; эндотелизацию шейки аневризмы; организацию тромба внутри аневризматического мешка; признаки воспаления в нем, стенке аневризмы и артерии; атеросклеротические изменения. Часто за пределами клипсы наблюдались патологические изменения стенки артерии. К 10-м суткам после операции на шейке аневризмы наблюдали начало эндотелизации и формирование неоинтимы. Организация тромбов внутри аневризматического мешка наблюдалась редко, воспалительные клетки внутри аневризматического мешка отсутствовали. Воспалительные клетки обычно наблюдались в стенке аневризмы, и в каждом

образце присутствовали атеросклеротические изменения. Авторы пришли к выводу, что эндотелизация и формирование неоинтимы на шейке аневризмы занимают некоторое время и часто бывают неполными. Эффективность клипирования аневризмы связана с техникой выключения аневризмы, а не с процессами эндотелизации и формирования неоинтимы [198].

В проведенном нами ранее исследовании [387] показано, что при операциях микроспиральной эмболизации 3D-спиралями аневризм в остром периоде САК ($n = 24$) полное выключение аневризмы из кровотока было достигнуто в 96,2%; в 4,1% была дислокация спирали из полости аневризмы была; в 4,1% произошел интраоперационный разрыв аневризмы. Нарастание неврологического дефицита в послеоперационном периоде было отмечено у 16,7% пациентов; летальный исход наступил в 8,3% случаев [387].

В исследовании R.M. Garcia и соавт. [220] изучили взаимосвязь этнической принадлежности пациентов с результатами лечения САК вследствие разрыва аневризм головного мозга. В группу исследования было включено 686 пациентов с САК. Случаи эндоваскулярного лечения аневризмы не были включены в исследование. Были сформированы четыре подгруппы согласно расово-этническому признаку, в том числе лица европеоидной расы (73,47%), латиноамериканцы (5,54%), представители негроидной расы (15,89%) и представители азиатской расы (5,10%). Показатели исходов оперативного лечения САК были сопоставимыми между этническими подгруппами [220].

В исследовании F.J. Attenello и соавт. [195] показано, что расовая принадлежность и вид медицинской страховки были ассоциированы с таким фактором как срок начала оперативного лечения разорвавшихся аневризм головного мозга. Согласно результатам исследования [195] расовые и социально-экономические факторы связаны с задержкой начала лечения САК вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга. Выявление факторов, лежащих в основе этих задержек, и стандартизация помощи могут позволить разработать более унифицированные протоколы лечения и улучшить уход за пациентами [195].

В исследовании В.Е. Zacharia и соавт. [323] изучена взаимосвязь между расовой принадлежностью и исходами САК. Представители европеоидной расы имели лучшие исходы САК, чем пациенты, принадлежащие к другим этническим группам. Авторы пришли к выводу, что остается неясным, зависят ли эти различия от патофизиологических особенностей или неустановленных социальных факторов, наличие этого феномена подчеркивает необходимость дальнейшего изучения расовых различий в исходах САК [323].

Исходы САК зависят от доступности и уровня оказания специализированной нейрохирургической помощи. В условиях Якутии, характеризующейся обширной территорией и труднодоступностью транспортных путей, своевременная маршрутизация пациентов с САК в региональный сосудистый центр, является актуальной задачей. В малонаселенных поселениях сельской местности при первоначальном обращении больных за медицинской помощью на догоспитальном этапе устанавливался неверный диагноз, что составило 13,2% от всех случаев САК [362].

В исследовании [386] было изучено влияние транспортировки на значительное расстояние на результаты хирургического лечения больных с разрывом артериальных аневризм головного мозга. Из 145 пациентов с САК, включенных в исследование, санитарной авиацией из районов республики в Региональный сосудистый центр был доставлен 91 пациент (62,8%), 54 пациента (37,2%) госпитализированы из г. Якутска «скорой помощью». Расстояние транспортировки больных САК санитарной авиацией составило от 45 до 1330 километров. Послеоперационная летальность не имела статистически значимых различий между группой больных САК, доставленных санитарной авиацией (7,7%) и группой пациентов, госпитализированных «скорой помощью» (7,4%) ($p = 1,000$). Таким образом, опыт применения медицинской эвакуации в Якутии показал, что транспортировка на значительное расстояние не ухудшает течения заболевания и результаты хирургического лечения САК [386].

1.4. Генетическая предрасположенность к развитию геморрагического инсульта

К факторам риска развития аневризм головного мозга традиционно относят возраст, АГ, курение и злоупотребление алкоголем. Вероятно, существуют генетические факторы риска развития аневризм головного мозга и, кроме того, генетические факторы риска разрыва аневризмы и развития САК [177]. Генетическая предрасположенность к развитию аневризм головного мозга подтверждается повышенным риском развития аневризм у родственников больных САК [159, 262, 315], распространенностью аневризм среди больных поликистозом почек, фиброзно-мышечной дисплазией и болезнью Элерса-Данлоса IV типа [315].

Для наследственно обусловленных аневризм характерна локализация на средней мозговой артерии. Кроме того, такие аневризмы часто имеют большой диаметр и множественную локализацию [159]. Генетическая компонента в патогенезе аневризм средней мозговой артерии более значительна по сравнению с аневризмами другой локализации [182].

Исследования генетической предрасположенности к таким мультифакториальным заболеваниям как инсульт проводятся в настоящее время несколькими методами, основанными на сравнении частот вариантов генома в группе больных и в группе здорового контроля из той же популяции (так называемые ассоциативные исследования). Во-первых, это полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study, или GWAS), основанный на определении частот однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphism, SNP), распределенных по всему геному, с использованием технологий, которые позволяют одновременно генотипировать от нескольких десятков тысяч до нескольких миллионов SNP в одном образце. Вторым методом является традиционное, но сохраняющее свою актуальность исследование связи заболевания с носительством определенных полиморфных вариантов (как правило однонуклеотидных) генов-кандидатов. Выбор полиморфизма для исследования диктуется исходя из возможного участия белкового продукта данного гена-кандидата в этиопатогенезе заболевания [299]. Выявленная таким образом

ассоциация с риском заболевания может быть обусловлена или тем обстоятельством, что данный генотип осуществляет прямое модулирующее влияние на патогенез, или в основе ассоциации лежит неравновесное сцепление между данным установленным локусом и «истинным» геном болезни, расположенными достаточно близко друг от друга, то есть данный маркерный аллель не играет самостоятельной патогенетической роли. В первом случае идентифицируется непосредственно ген предрасположенности к заболеванию, во втором – устанавливается хромосомная локализация такого гена [16].

В последнее время перспективным методическим подходом при изучении предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям стала технология биочипирования. Особый интерес представляют биочипы для анализа сравнительно небольшого количества генов (от 10 до 100), поскольку для многих медицинских задач имеет значение не столько количество проанализированных локусов, сколько высокая точность и специфичность их определения. Технология биочипирования позволяет не только повышать точность и скорость анализа, но и увеличивает возможность изучения значительного количества факторов, влияющих на развитие мультифакториальных заболеваний [70].

Генетическая предрасположенность к развитию ВМК изучена в исследованиях по ассоциации генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), липидного метаболизма, коагуляции, фактора активации тромбоцитов, воспаления [65, 378, 399].

Ранее нами были проведены исследования по изучению генетических факторов предрасположенности к ВМК среди якутов [398]. Было проведено исследование по методу “случай-контроль”, в котором установлено, что варианты эpsilon-полиморфизма гена *APOE* ассоциированы с риском развития ВМК. Аллели $\epsilon 4$ и $\epsilon 3$ данного полиморфизма являются предрасполагающими к заболеванию. Носительство биаллельных сочетаний, в том числе $\epsilon 4$ *APOE* и -C7351 *tPA*, а также сочетания $\epsilon 4$ *APOE* и C677 *MTHFR*, $\epsilon 3$ *APOE* и -C7351 *tPA*, $\epsilon 3$ *APOE* и C677 *MTHFR*, $\epsilon 3$ *APOE* и G-1903 *CMA*, G-1903 *CMA* и -C7351 *tPA* положительно ассоциированы с риском ВМК. Выявленные ассоциации с риском заболевания

сочетаний аллелей исследуемых полиморфизмов свидетельствуют об аддитивном вкладе этих генов в формирование предрасположенности к ВМК у якутов [398].

Возможная взаимосвязь носительства аллельных вариантов гена аполипопротеина Е с АГ, являющейся наиболее значимым звеном в патогенезе ГИ, была изучена нами в нескольких исследованиях. В проведенных нами ранее исследованиях [350, 356] у пациентов с ГИ якутской этнической принадлежности была установлена отрицательная ассоциация АГ с частотой аллеля $\epsilon 3$ и генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ гена *APOE*. Кроме того, в исследовании [355] у пациентов с ГИ не было выявлено значимых ассоциаций носительства аллелей и генотипов эпсилон-полиморфизма гена *APOE* с тяжестью АГ [355]. У больных ГИ якутской этнической принадлежности по сравнению с контрольной группой было выявлено значимое повышение частоты носительства генотипа А/А 4266 гена *FGA* [379].

В ранее проведенном нами исследовании [378] были изучены возможные ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов G-455A и C-249T гена бета-фибриногена (*FGB*), G-1903A гена химазы (*CMA1*), эпсилон-полиморфизма гена аполипопротеина Е (*APOE*) с риском ГИ и ИИ. Анализируемые группы включали 82 неродственных больных с ГИ, 114 больных ИИ и группу контроля из 113 здоровых якутов. Исследование было проведено методом «случай-контроль». Сравнение больных ГИ и ИИ выявило статистически значимо большие частоты встречаемости аллеля эпсилон2 гена *APOE* (18,1%) у больных ГИ против 7,0% ($p_{\text{corr}} = 0,05$; OR = 2,92; 95% CI: 1,18-7,27) у больных ИИ, а также частоты генотипа эпсилон2/эпсилон3 *APOE* – 15,7% против 4,4% соответственно ($p_{\text{corr}} = 0,02$; OR = 4,05; 95% CI: 1,38-11,86). Сходные различия наблюдались при сравнении больных ИИ со здоровыми якутами: у больных ИИ было выявлено статистически значимо меньшие частоты встречаемости аллеля эпсилон2 гена *APOE* – 7,0% против 18,6% в группе контроля ($p_{\text{corr}} = 0,02$; OR = 0,33; 95% CI: 0,14-0,78); и частоты генотипа эпсилон2/эпсилон3 *APOE* – 4,4% против 15,0% ($p_{\text{corr}} = 0,01$; OR = 0,26; 95% CI: 0,09-0,73). Достоверных отличий в распределении аллелей и генотипов *FGB* и *CMA1* в трех сравниваемых группах не обнаружено. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что носительство

аллеля ϵ_2 и генотипа ϵ_2/ϵ_3 связано с уменьшением риска развития ИИ, но не ГИ, у якутов [378].

Роль аллельных вариантов гена аполипопротеина Е, гена *LPL*, гена *ACE* в развитии ИИ была изучена в популяции Якутии в исследовании [43]. Установлено, что среди больных с ИИ выявляется более высокая, чем в контрольной группе, частота аллеля D и генотипа ID гена *ACE*; аллеля -427T и генотипа -427T/T гена *APOE*, а у женщин – еще и аллеля H- гена *LPL*. Данные исследования указывают на вовлечение полиморфизмов генов *ACE*, *APOE*, *LPL* в формирование предрасположенности к заболеванию у якутов.

Исследования генетической предрасположенности к АГ, ГИ или ИИ необходимо проводить с тщательным учетом расово-этнической принадлежности пациентов. Данное положение подтверждено результатами исследования [48], в котором установлены значимые различия в частотах распределения аллельных вариантов генов, кодирующих компоненты систем гемостаза, липидного метаболизма и РААС между лицами русской и якутской этнической принадлежности. В исследовании [48] найдены высокосignимые различия частот большинства аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов *FGA*, *FGB*, *APOE*, *LPL*, *ACE* и *CMA* между индивидами русской и якутской национальности. Автор подчеркивает, что существенные этнические различия во вкладе отдельных полиморфных участков генов в восприимчивость к ИИ диктуют необходимость этнической гомогенности групп при исследовании факторов генетической предрасположенности к полигенным заболеваниям. В результате исследования было установлено, что гены *FGB*, *APOE*, *LPL*, *ACE* и *CMA*, кодирующие компоненты систем гемостаза, липидного метаболизма и РААС, за исключением *FGA*, вовлечены в формирование предрасположенности к ИИ и/или АГ, предшествующей развитию ИИ. Ассоциация полиморфных участков генов *APOE*, *FGB* и *LPL* с предрасположенностью к ИИ установлена для обеих этнических групп, в то время как вклад гена *ACE* в предрасположенность к заболеванию и гена *CMA* в риск развития и тяжесть АГ, предшествующей ИИ, установлен только у якутов. Обнаруженная ассоциация полиморфных

вариантов генов *FGB* с АГ, предшествующей развитию ИИ, у русских, и полиморфных вариантов генов *FGB*, *LPL*, *APOE* и *CMA* у якутов, выявленные возрастные различия во вкладе в предрасположенности к ИИ генов *FGB* и *APOE* у русских, а также различия во вкладе гена *ACE* в зависимости от пола у якутов показывают эффективность изучения генетической предрасположенности к заболеванию в комплексе с факторами риска ИИ, как немодифицируемыми (пол, возраст), так и устранимыми (АГ) [48].

Результаты исследований по генетической предрасположенности к развитию и разрыву аневризм головного мозга свидетельствуют о том, что в патогенез заболевания могут быть вовлечены продукты множества генов. Так, например, результаты мета-анализа [181] 61 исследования по изучению взаимосвязи генетических маркеров с риском развития артериальных аневризм головного мозга (всего 32 887 больных с аневризмами головного мозга и 83 683 лиц контрольной группы) показали значимые ассоциации с заболеванием 19 SNP. Наиболее значимые ассоциации с заболеванием были получены для однонуклеотидных полиморфизмов на хромосоме 9 (rs1333040 и rs10757278), хромосоме 8 (rs9298506 и rs10958409) и хромосоме 4 (rs6841581) [181].

Результаты мета-анализа подтверждают вклад генетических факторов в развитие спорадических аневризм головного мозга, вовлеченных во множество патофизиологических механизмов, главным образом связанных с поддержанием эндотелия сосудов. Однако, данные по исследованиям генетической предрасположенности к аневризмам головного мозга немногочисленны, требуются широкомасштабные исследования в полном спектре популяций, с изучением того, как определенные генетические варианты взаимосвязаны с фенотипом, например, с диаметром аневризмы, локализацией и риском разрыва [181].

Ассоциация полиморфизмов гена эластина *COL1A* (rs42524, rs1800238, rs2621215) с риском развития артериальных аневризм головного мозга была изучена в исследовании [115], при этом положительная ассоциация с заболеванием была установлена для однонуклеотидного полиморфизма GC rs42524 в экзоне 28.

В исследовании [196], проведенном в финской популяции, было обнаружено 4 локуса, ассоциированных с риском развития аневризм головного мозга (2q23.3; 5q31.3; 6q24.2; 7p22.1). Два полиморфизма гена *VCAN* (rs251124 и rs2287926), ассоциированных с риском аневризм головного мозга, были идентифицированы в популяции Индии [113]. В исследовании Santiago-Sim T. и соавт. [329] установлена вероятная роль мутации гена *THSD1* (Thrombospondin Type 1 Domain Containing Protein 1) в развитии аневризм головного мозга и САК. Ген *THSD1* участвует в регулировании адгезии внеклеточного матрикса [329].

В мета-анализе Paterakis K. и соавт. [335] изучили связь полиморфизмов гена *ELN* с предрасположенностью к развитию аневризм головного мозга. Анализ показал значительную ассоциацию генетического варианта INT20 1315T>C с протективным эффектом. Для вариантов EX20 1264G> A, INT23 1501 + 24T>C и INT4 196 + 71G>A не было обнаружено статистически значимой связи с развитием аневризм. Авторы сделали вывод о том, что вариант INT20 1315T>C гена *ELN* участвует в патогенезе аневризм, однако результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку количество опубликованных исследований ограничено [335].

В исследовании E.P. Hong и соавт. [86] изучили ассоциацию между полиморфизмами гена *LOX* и образованием артериальной аневризмы головного мозга в однородной корейской популяции. Лизилоксидаза (LOX) контролирует сшивание и созревание эластина и коллагеновых волокон. Из десяти однонуклеотидных полиморфизмов три SNP (rs2303656, rs3900446 и rs763497) были значимо ассоциированы с риском развития аневризм ($p < 0,01$), однако не было обнаружено ассоциаций с риском разрыва аневризмы [86].

Изучаются ассоциации генетических факторов не только с риском развития аневризм, но и с диаметром, исходами САК. Так, в исследовании L. Liu и соавт. [142] установлено, что полиморфизм rs6841581 гена *EDNRA* ассоциирован с таким параметром как диаметр артериальной аневризмы головного мозга [142]. В исследовании [111] не выявлено ассоциации полиморфизмов гена *eNOS* с

диаметром аневризмы, но установлены ассоциации с риском развития заболевания для двух полиморфных локусов (G-894T и T-786C) гена *eNOS* [111].

В некоторых исследованиях идентифицируются полиморфные участки, ассоциированные с риском развития артериальных аневризм головного мозга, для которых ранее была показана ассоциация с ИИ, что, вероятно, свидетельствует о сходном патогенетическом механизме ИИ и аневризм головного мозга [169]. Так, был выявлен ассоциированный с артериальными аневризмами головного мозга локус на хромосоме 7 (rs10230207), для которого ранее была установлена взаимосвязь с риском ИИ [169].

В исследовании F.N. van't Hof и соавт. [182], проведенном в голландской и финской популяциях, изучили взаимосвязь отдельных аллелей SNP, ассоциированных с артериальными аневризмами головного мозга, с локализацией в СМА и с риском разрыва аневризмы в молодом возрасте. Авторы сделали вывод о том, что генетические факторы играют более значительную роль в развитии аневризм, локализованных в СМА, по сравнению с аневризмами другой локализации. Данный феномен, указывающий на генетическую гетерогенность аневризм в зависимости от локализации, должен быть учтен в будущих генетических исследованиях [182].

В исследовании С.В. Theodotou и соавт. [177] проведен обзор литературы с использованием базы данных PubMed (с декабря 2008 года по июнь 2015 года) по изучению генетических факторов, ассоциированных с образованием аневризм головного мозга (21 исследование), а также с их разрывом (10 исследований). Наиболее изученным локусом, для которого была установлена значимая ассоциация с заболеванием, является 9p21/*CDKN2*. Другими возможными кандидатами, связанными с возникновением аневризм, могут быть гены *EDNRA* и *SOX17*; однако данные генетические маркеры не были изучены так же хорошо, как *CDKN2*. Авторы подчеркивают, что множество факторов способствует образованию и разрыву аневризмы, и вклад показателей динамики кровотока и сопутствующих заболеваний нельзя игнорировать [177].

Генетические вариации гена ингибитора сериновой протеиназы (ген *SERPINE1* или ген *PAI-1*), кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1, ассоциированы с тромбофилией. Например, в проведенном нами исследовании [358] клинического случая тромбофилии у пациентки молодого возраста с ИИ вследствие тромбоза базилярной артерии, было установлено носительство трех вариантов полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбоза (генотип GA полиморфизма -455 G>A гена *FGB*, генотип CT полиморфизма 807 C>T гена *ITGA2*, генотип 4G/4G полиморфизма 5G>4G гена *PAI-1*). В данном случае участие продуктов данных генов в патогенезе заболевания проявилось в виде гиперактивации тромбообразования на вероятно измененном участке эндотелия крупной артерии вертебро-базилярного бассейна [358].

В то же время активно изучается участие аллельных вариантов гена *SERPINE1* в патогенезе ГИ. Так, в исследовании Hendrix P. и соавт. [112] изучили ассоциации 6 полиморфизмов *SERPINE1* с клиническими последствиями САК. Было показано, что у пациентов с генотипом AA полиморфизма rs2227631 и 4G / 4G повышен риск развития отсроченной церебральной ишемии. Носительство генотипа GG полиморфизма rs7242 и AA полиморфизма rs2227684 было ассоциировано со сниженным риском неблагоприятного функционального исхода САК. Исследователи пришли к заключению о том, что полиморфизмы гена *SERPINE1* ассоциированы с отсроченной церебральной ишемией и функциональным исходом после САК, что вероятно обусловлено изменениями уровня ингибитора активатора плазминогена [112].

Другим очень важным и интересным направлением анализа генетической предрасположенности к артериальным аневризмам головного мозга и САК являются исследования ассоциации заболевания с полиморфизмами гена *APOE*. В мета-анализе [258] проанализировали 809 исследований, посвященных данному аспекту поиска генетических маркеров САК. В мета-анализе были использованы все опубликованные исследования в базе данных Pubmed, Science Direct, Cochrane library и Google Scholar, со следующей комбинацией ключевых слов: «аполипопротеин E» или «APOE», «полиморфизм APOE», «субарахноидальное

кровоизлияние», «полиморфизм *APOE* и *aCAK*», "однонуклеотидный полиморфизм", "аллельная вариация / генотип". Источник данных для этого исследования был получен из литературы, опубликованной до марта 2016 года. Критерии включения для выбранных статей были следующими: (1) исследование «случай-контроль», (2) отчеты об ассоциации между полиморфизмами *APOE* и исследованиями САК, (3) наличие полного текста статей и (4) исследования, в которых САК были подтверждены люмбальной пункцией / КТ-сканированием / ангиографией. Критерии исключения для выбранных статей были следующими: отчеты о случаях, системные обзоры, данные без указания частоты генотипа, клинические испытания, мета-анализы, исследования *in vitro*, статьи не на английском языке. В общей сложности 9 потенциально релевантных исследований (Csajbok и соавт., 2015; Fontanella и соавт., 2007; Kaushal и соавт., 2006; Kokubo и соавт., 2000; Liu и соавт., 2016; McCarron and Nicoll, 1998; Minehara и соавт., 2006; Tang и соавт., 2003; Yamada и соавт., 2004) отвечали критериям включения. Исследования проводились в Китае, Японии, Италии, Великобритании, США, Швеции, Нидерландах и Испании. Генотипирование включенных в мета-анализ исследованиях было проведено методом ПЦР-RFLP и Taqman. Связь между полиморфизмами гена *APOE* и риском САК была статистически значимой для генетического варианта $\epsilon 2 / \epsilon 2$ по сравнению с $\epsilon 3 / \epsilon 3$ (OR = 3,30; 95% CI: 1,48-7,37; $p = 0,004$) и для аллеля $\epsilon 2$ по сравнению с аллелем $\epsilon 3$ (OR = 1,26; 95% CI: 1,00-1,59; $p = 0,05$). Ассоциацию с заболеванием также наблюдали для аллеля $\epsilon 2$ (OR = 1,28; 95% CI: 1,02-1,60, $p = 0,03$). Носительство аллеля $\epsilon 4$ не было ассоциировано с риском САК (OR = 0,90; 95% CI: 0,69-1,18; $p = 0,44$). Кроме того, при анализе подгрупп было установлено, что ассоциация между полиморфизмами *APOE* и риском САК была статистически значимой у представителей азиатской расы для генотипов $\epsilon 2 / \epsilon 2$ по сравнению с генотипом $\epsilon 3 / \epsilon 3$ (OR = 3,09; 95% CI: 1,01-9,47; $p = 0,05$), $\epsilon 2 / \epsilon 3$ по сравнению с генотипом $\epsilon 3 / \epsilon 3$ (OR = 1,65; 95% CI: 1,04-2,61; $p = 0,03$] и аллеля $\epsilon 2$ по сравнению с аллелем $\epsilon 3$ (OR = 1,46; 95% CI: 1,06-2,02; $p = 0,02$). В азиатской популяции статистически значимую ассоциацию с заболеванием наблюдали также для частоты аллеля $\epsilon 2$ (OR = 1,51; 95% CI: 1,11-2,06; $p = 0,009$). В

европеоидной популяции только генотип $\epsilon 2 / \epsilon 2$ по сравнению с генотипом $\epsilon 3 / \epsilon 3$ показал значимую ассоциацию с заболеванием (OR = 3,55; 95% CI: 1,12-11,3; $p = 0,03$). Никакие другие генетические модели в азиатской и европеоидной популяциях не показали значимой взаимосвязи между генетическими вариантами *APOE* и САК [258]. На основании результатов мета-анализа авторы сделали вывод о том, что существует значимая ассоциация риска САК вследствие разрыва аневризмы с аллелем $\epsilon 2$ гена *APOE*, но не с аллелем $\epsilon 4$. До настоящего времени было проведено небольшое количество исследований, посвященных анализу ассоциации между полиморфизмами *APOE* и риском САК, и существуют необходимость и потенциальные возможности для проведения дальнейших исследований, которые подтвердили бы выводы, полученные в данном мета-анализе [258].

Значительный интерес вызывают исследования генетических факторов риска аневризм сосудов экстрацеребральной локализации, так как в основе данных сосудистых аномалий, вероятно, лежат патогенетические механизмы, схожие с таковыми для артериальных аневризм головного мозга. Например, аортальные абдоминальные аневризмы, локализующиеся в брюшном отделе аорты, представляют собой распространенную патологию, с неясным механизмом развития. Проводились исследования восприимчивости к данному заболеванию путем анализа ассоциации с полиморфными вариантами генов системы РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). В исследовании T.G Jones. и соавт. [314] изучили ассоциацию с риском развития аортальных абдоминальных аневризм четырех генетических вариантов, связанных с системой РААС, в трех разных по географическому положению, но сходных по этническому составу когортах. Всего в исследование включили 1226 случаев AAA и 1723 лица группы контроля. Во всех трех когортах аллель 1166С гена *AGTRI* был значительно более распространен у пациентов с аортальными абдоминальными аневризмами по сравнению с контрольной группой (OR = 1,60; 95% CI :1,32-1,93; $p = 1,1 \times 10^{-6}$). Также было установлено, что генотип ID гена *ACE* был ассоциирован с AAA (OR = 1,33; 95% CI: 1,06-1,67; $p < 0,02$). Аллель 268Т гена *AGT*, по-видимому, имел эпистатическое

воздействие на величину аневризмы. Авторы исследования пришли к заключению, что существует значимая ассоциация между аллелем 1166С гена *AGTR1* и риском ААА. Кроме того, была выявлена более слабая ассоциация полиморфизма гена *ACE* с заболеванием. Таким образом, в данном исследовании была подтверждена ключевая роль системы РААС в развитии аортальных абдоминальных аневризм, хотя подчеркивается необходимость репликации и валидации результатов в других независимых когортах [314].

Роль гена *AGTR1* в патогенезе ремоделирования сосудов была изучена в исследовании О. Jr. Mayer и соавт. [313]. Ангиотензин II и оксид азота влияют на функциональные и структурные изменения стенки сосуда, что приводит к повышению его жесткости. Авторы исследовали возможную связь мутации гена ангиотензина II (*AGTR1*) и синтазы оксида азота (*eNOS*) с повышенной жесткостью стенки артерии. Два полиморфизма: А1166С *AGTR1* и Т786С *eNOS* были исследованы в случайной популяционной выборке из 250 субъектов. Жесткость артериальной стенки измерялась с использованием аортальной (каротидно-бедренной) и периферической (бедренно-тибиальной) скорости пульсовой волны (PWV). Носители 3-4 мутантных аллелей двух генов, то есть либо гомозиготные по обоим SNP, либо гомозиготные по одному и гетерозиготные по второму, показали значительно более высокий периферический PWV ($17,92 \pm 2,40$), чем те пациенты, которые не были носителями данных аллелей или имели только 1 или 2 мутантных аллеля ($12,37 \pm 0,51$; $p < 0,003$). Носители 3-4 мутантных аллелей характеризовались трехкратным повышением риска высокого периферического PWV. Авторы пришли к заключению, что носительство сочетания мутаций А1166С *AGTR1* и Т786С *eNOS* увеличивает жесткость стенки артерий [313].

Таким образом, к настоящему времени исследования генетической предрасположенности к развитию и разрыву аневризм головного мозга установили большое количество генов, полиморфизмы которых ассоциированы с риском заболевания. Это свидетельствует о сложном механизме патогенеза аневризм, развитие которых зависит от взаимодействия модифицируемых факторов и генетических детерминант. Исследования генетической предрасположенности, с

одной стороны, вносят вклад в понимание патогенеза заболевания, с другой стороны, могут стать основой для персонализированной профилактики САК.

1.5. Геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с инсультом

Прием оральных антикоагулянтов является эффективным методом профилактики инсульта при ФП, протезированных клапанах сердца и других поражениях сердечных клапанов, а также при некоторых других состояниях. В эффективности профилактики ИИ непрямые антикоагулянты намного превосходят антиагреганты (снижение риска заболевания на 64% и 22%, соответственно) [193]. Антагонист витамина К варфарин является наиболее назначаемым пероральным антикоагулянтом. Прием варфарина в рекомендуемой терапевтической дозе, обеспечивающей уровень МНО (международное нормализованное отношение) в пределах значений от 2,0 до 3,0, значительно снижает риск кардиоэмболических ИИ и ТИА [102, 190, 191].

Однако, терапия варфарином сопряжена с риском серьезных осложнений. По данным исследования C.S. Landefeld, L. Goldman [231] из 565 пациентов, принимавших варфарин амбулаторно, большие кровотечения произошли у 65 (12%), в 10 случаях (2%) наступил летальный исход. Независимыми факторами риска большого кровотечения были возраст 65 лет и старше, анамнез инсульта, желудочно-кишечные кровотечения, тяжелое сопутствующее состояние (недавний инфаркт миокарда, почечная недостаточность или тяжелая анемия), ФП. Кумулятивная частота больших кровотечений за 48 месяцев составила 2% у 57 пациентов с низким риском, 17% у 110 пациентов со средним риском и 63% у 20 пациентов с высоким риском [231]. В исследовании [118] при обследовании группы пациентов с ИИ на фоне ФП, получающих варфарин для вторичной профилактики инсульта, было показано, что пациенты с исходной оценкой по шкале HAS-BLED ≥ 2 баллов имели более высокий риск серьезных кровотечений по сравнению с пациентами с оценкой ≤ 1 балл по данной шкале (53% против 7%, $p < 0,01$), также у пациентов с оценкой ≥ 2 балла по шкале HEMORR2HAGES риск серьезных

кровотечений в течение жизни был выше, чем у пациентов с ≤ 1 балл (52% против 16%; $p = 0,03$) [118].

Одним из наиболее тяжелых осложнений антикоагулянтной терапии является ГИ [15, 276, 297]. Актуальность исследований, посвященных поиску снижения рисков геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, не вызывает сомнений, учитывая распространенность кардиоэмболических инсультов в популяции [209, 212]. ГИ, ассоциированный с антикоагулянтной терапией, является значительной проблемой вследствие того, что доля таких кровоизлияний, вероятно, будет иметь тенденцию к увеличению в связи с нарастанием в популяции количества пациентов, получающих данный вид лечения [349]. ВМК на фоне антикоагулянтной терапии составляют до 20% всех случаев ГИ [155, 322]. По данным многих исследований, отсутствие надлежащего контроля за уровнем МНО является фактором риска ВМК на фоне антикоагулянтной терапии [172].

В ранее проведенном нами исследовании [349] была обследована группа из госпитализированных в РСЦ пациентов с ГИ в острой стадии ($n = 102$), из них в 13,7% диагностировано снижение коагуляционных свойств крови в дебюте заболевания при госпитализации. Наиболее распространенной причиной гипокоагуляции, приведшей к ГИ, явились заболевания печени (64,3%). Среди пациентов, у которых была диагностирована гипокоагуляция ($n = 14$), медикаментозная гипокоагуляция вследствие применения антикоагулянтной терапии установлена в 28,5% ($n = 4$). В 7,1% случаях причина гипокоагуляции в дебюте заболевания не была установлена [349].

К настоящему времени опубликовано небольшое количество результатов исследований, посвященных особенностям клинической картины ГИ на фоне медикаментозной гипокоагуляции. Установлено, что по сравнению с другими видами ВМК, для кровоизлияний на фоне антикоагулянтной терапии характерны повышенный риск экспансии гематомы, последующего клинического ухудшения и летального исхода [172]. У пациентов с ГИ, принимавших до заболевания варфарин, были бóльшие объемы гематом по сравнению с теми, кто не принимал данный препарат (медиана объема 23,9 мл против 14,2 мл) [340].

В отношении особенностей локализации гематом, возникающих как осложнение антикоагулянтной терапии, единого мнения у исследователей нет. В исследовании [101] показано, что в структуре ВМК 12% составляют кровоизлияния в мозжечок, при этом 75% гематом мозжечковой локализации произошли на фоне терапии варфарином с МНО >2,5. Локализация кровоизлияния в мозжечке является более частой при варфарин-ассоциированных гематомах по сравнению с гематомами другой этиологии.

В проведенном ранее исследовании [393] также показано, что ВМК вследствие применения варфарина характеризуются более частой локализацией в мозжечке по сравнению с гипертензивными кровоизлияниями (28,6% против 6,9% соответственно) ($p = 0,017$; ОШ = 15,39; 95% ДИ: 1,398-20,144). В обследованной группе в 71,4% случаев ГИ возник у лиц с высоким риском геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии с оценкой по шкале HAS-BLED, равной 3 и более баллам [393].

В исследовании [340] установлено, что гематомы на фоне чрезмерной гипокоагуляции варфарином (уровень МНО более 3,0) чаще возникали в стволе головного мозга (в 24,0%) по сравнению гематомами, возникшими у пациентов с МНО в терапевтическом диапазоне (6,1%) (24,0% против 6,1%; $p = 0,005$). В исследовании [234] показано, что антитромботическая терапия является независимым фактором риска возникновения кровоизлияний в мозжечок (ОШ = 3,66, 95% ДИ: 1,31-10,18), таламического кровоизлияния (ОШ = 2,20, 95% ДИ: 1,06-4,54), лобарных гематом (ОШ = 2,27, 95% ДИ: 1,12-4,57) по сравнению с наиболее часто встречающимися путаменальными гематомами.

Фармакогенетические исследования при терапии антагонистами витамина К проводятся на носительство вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* [12, 18, 54].

Установлено, что терапевтический эффект антагониста витамина К варфарина зависит от сопутствующего приема определенных медикаментов, наличия заболеваний печени и почек, диеты и других факторов. Кроме того, на индивидуальную чувствительность к варфарину влияют генетические факторы, например, носительство определенных вариантов гена *CYP2C9* и гена *VCORC1*

[202, 223, 230, 239]. Алгоритмы дозирования варфарина, учитывающие носительство генетических вариантов полиморфизмов гена *CYP2C9* и полиморфизма -1639G>A *VKORC1*, улучшают прогнозирование дозы препарата по сравнению с алгоритмами, основанными исключительно на клинических и демографических данных [339].

Ген *CYP2C9* кодирует основной фермент биотрансформации варфарина. Фармакогенетическое тестирование проводится на носительство аллелей *CYP2C9*2* (rs1799853) и *CYP2C9*3* (rs1057910) данного гена.

Варианты генотипов изоформы *CYP2C9* цитохрома P450 являются наиболее клинически значимыми для фармакогенетического тестирования на чувствительность к варфарину. Аллели *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* данного гена связывают с медленным метаболизмом варфарина [287]. Носительство «медленных» аллелей снижает скорость биотрансформации лекарственных средств, метаболизирующихся данным изоферментом, что приводит к повышению концентрации данных препаратов в крови [18]. Поэтому носителям аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* требуются меньшие дозы препарата по сравнению с носителями полиморфизма *CYP2C9*1* (дикого типа), который встречается в популяции значительно чаще [230]. Установлено, что прием варфарина пациентами, являющимися носителями генотипов с участием аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, ассоциирован с риском развития гипокоагуляции и осложнений в виде кровотечений [327]. Носительство данных вариантов гена *CYP2C9* влияет на время достижения чрезмерной гипокоагуляции с МНО >4 [178].

Распространенность «медленных» аллелей гена *CYP2C9* отличается в различных расовых и этнических группах [149, 246]. Частота аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* выше среди европеоидной расы [301], по сравнению с азиатской расой. В азиатских популяциях носителей аллеля *CYP2C9*2* практически нет [145, 213, 146], а носители аллеля *CYP2C9*3* составляют от 2% до 4,7% [145].

При этом аллель *CYP2C9*1* наиболее распространен в азиатских популяциях. По данным проведенных исследований, распространенность данного аллеля в тайваньской популяции составляет 97% [145], в сингапурской – 98% [213], в

малазийской популяции – 93,5% [146]. Напротив, частота аллеля *CYP2C9*1* среди представителей европеоидной расы значительно меньше и составляет 82% в Швеции [324], 76% в Израиле [136], 77,2% в Италии [87].

Ген *VKORC1* кодирует молекулу-мишень для варфарина - субъединицу 1 витамин К эпоксидредуктазного комплекса. Индивидуальная восприимчивость к варфарину зависит от носительства определенных вариантов гена *VKORC1* [245]. Фармакогенетическое тестирование проводится на носительство полиморфного маркера G3673A (rs9923321) (или – 1639 G > A) [69].

Повышенная индивидуальная восприимчивость к варфарину наблюдается у носителей аллеля А полиморфизма G3673A гена *VKORC1* по сравнению с носителями аллеля G. Данный эффект аддитивен, так как гетерозиготное носительство данного полиморфизма чувствительно к промежутой дозе препарата, а гомозиготное носительство по аллелю А чувствительно к самой низкой дозе варфарина. Поэтому носители генотипа AA данного полиморфизма подвергаются наибольшему риску осложнений терапии варфарином [154].

Полиморфный вариант *C1173T* гена *VKORC1* также влияет на индивидуальную чувствительность к варфарину. Носителям аллеля *1173T* гена *VKORC1* необходимо назначение более низких доз варфарина, чем носителям аллеля *1173C* гена *VKORC1*. Например, средняя ежедневная доза уменьшается на 43% для пациентов, являющихся носителями генотипа *1173TT* гена *VKORC1*; на 22% для пациентов, являющихся носителями генотипа *1173CT* гена *VKORC1* [88].

Полиморфизм –1639G> A гена *VKORC1* также влияет на чувствительность к варфарину. Наиболее чувствительны к варфарину носители генотипов GG и GA, которым необходимы более высокие дозы препарата, чем носителям генотипа AA [203]. Носительство генотипов GG и GA приводит к быстрому нарастанию МНО, что может быть связано с риском геморрагических осложнений [178].

Расовые особенности в распространенности генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* учитываются при назначении дозы варфарина [136, 141, 145, 146, 223, 230, 240, 324]. В пределах одной расы между разными этническими группами также

существуют различия в распространенности аллелей *CYP2C9* и *VKORC1* [179, 230, 337].

В исследовании [163] показано, что у пациентов с эпилепсией детского возраста якутской и тувинской этнической принадлежности по сравнению с русскими более часто встречается генотип *CYP2C9* *1/*1 (88,9% и 81,5% против 65,0%, соответственно). Напротив, частота носительства гетерозиготных генотипов *CYP2C9* *1/*2 и *CYP2C9* *1/*3 была выше среди русских и составила 18,0% и 15,0% соответственно, в то время как среди якутов 7,4% и 3,7% соответственно, среди тувинцев 6,0% и 12,5% соответственно [163]. Была обнаружена значимая разница в распределении вариантов полиморфизма *VKORC1* - 1639G> A между якутской и китайской группами ($\chi^2 = 9,26$; $p < 0,05$), а также между якутской и русской группами ($\chi^2 = 62,15$; $p < 0,001$) [173].

Для достижения терапевтического уровня МНО представителям азиатской расы необходимы меньшие средние дозы, а представителям негроидной расы рекомендуются более высокие средние дозы варфарина [154, 223, 259]. Например, распространенность определенных генотипов полиморфизма G3673A гена *VKORC1* (или -1639 G > A) различна в зависимости от расовой принадлежности [338]. Именно из-за того, что аллель A полиморфизма G3673A гена *VKORC1* очень распространен среди азиатов, им требуются более низкие дозы варфарина [338]. Носителям генотипа -1639 GG или аллеля G, являющимся представителями европеоидной расы, необходимы более высокие средние ежедневные дозы варфарина по сравнению с представителями азиатской расы [204].

По данным исследования Т. Liu и соавт. [240] применение более низких доз варфарина пациентам из Восточной Азии достаточно эффективно в отношении профилактики тромбэмболических осложнений, но более безопасно в отношении риска геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии. По данным исследования Т. L. Wang и соавт. [180], проведенного в группе пациентов из Китая (ethnic Han Chinese), модель, основанная на генетических полиморфизмах *VKORC1*, *CYP2C9*, *EPHX1* и негенетических факторах возраста и массы тела, может объяснить 40,2% отклонения в дозе варфарина, и применение данных

результатов в клинических руководствах по назначению варфарина может повысить безопасность и эффективность лечения варфарином среди данного этноса. Кроме того, исследуются другие фармакогенетические факторы эффективности терапии варфарином, например, опубликованы сведения о том, что распространенность аллеля *CYP4F2*3*, ассоциированного с необходимостью назначения более высоких доз препарата, среди афроамериканцев значительно меньше, чем в других популяциях ($p < 0,0001$) [135].

В исследовании H-D. Chern и соавт. [145] доложено о новой интронной мутации G-65/C в гене *CYP2C9*. Пациенты, которые были носителями гетерозиготного или гомозиготного варианта C-65, нуждались в половине обычной дозы варфарина для поддержания международного нормализованного отношения от 2 до 3.

По мнению M.P. Gulseth и соавт. [255] несмотря на то, что к настоящему времени накоплены аргументы за использование в клинической практике фармакогенетических моделей для прогнозирования дозирования варфарина, для полного определения преимуществ данного подхода необходимы большие, рандомизированные контролируемые испытания в группах с множеством пациентов, сравнивающие клиническое дозирование препарата с генетическим контролем.

Риск геморрагических осложнений лечения антитромботическими препаратами должен учитывать расово-этнические особенности. Была создана концепция «восточно-азиатского парадокса» («East Asian Paradox»), согласно которой эффективность и соотношение «пользы и риска» антитромботической терапии отличаются у представителей восточно-азиатских и западных популяций [316]. В настоящее время результаты исследований эффективности и безопасности антитромботических препаратов в различных этнических группах неоднозначны. Например, были описаны расовые различия в реактивности тромбоцитов на лечение клопидогрелем [316]. В проведенном нами исследовании [381] не было установлено ассоциации между развитием аспиринорезистентности и расовой принадлежностью ($p = 0,052$) при сравнении пациентов с ИИ азиатской и

европеоидной рас в Якутии [381]. Не выявлено статистически значимых различий в носительстве вариантов A/G, G/G, A/A полиморфизма rs2317676 (A>G) гена *GPIIIa* ($p = 0,065$, $p = 0,743$ и $p = 0,097$ соответственно) между этническими группами [357].

Концепция «East Asian Paradox» должна быть основой для разработки уникальной антитромботической стратегии для населения Восточной Азии на основе исследований фармакодинамических профилей различных антитромботических препаратов, с учетом возможной низкой эффективности снижения ишемических событий и высокого риска геморрагических осложнений антитромботической терапии [316].

Таким образом, исследования фармакогенетических аспектов лечения антикоагулянтами в различных этнических и расовых группах необходимы для оптимизации дозирования препарата, разработки эффективной и безопасной стратегии профилактики ГИ, ассоциированного с антикоагулянтной терапией.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

Всего в исследование включено 4193 человек (3456 пациентов с церебральным инсультом и 737 лиц групп сравнения).

1. Пациенты с ГИ ($n = 1732$), в том числе 1155 пациентов с первичными ВМК, обусловленными АГ или амилоидной ангиопатией; 446 пациентов с САК вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга; 43 пациента с ГИ, обусловленными разрывом артериовенозных мальформаций, кавернозных ангиом, болезнью мойя-мойя; 88 пациентов с ГИ другой этиологии.

2. Диагноз ГИ был подтвержден клиническими данными, лабораторно-инструментальными исследованиями, нейровизуализационными исследованиями (КТ и/или МРТ головного мозга) и/или патологоанатомическими исследованиями;

3. Пациенты с ишемическим инсультом (ИИ) ($n = 1718$). Диагноз ишемического инсульта был подтвержден клиническими данными, лабораторно-инструментальными исследованиями, нейровизуализационными исследованиями и/или патологоанатомическими исследованиями;

4. Пациенты с инсультом, неуточненным как инфаркт или кровоизлияние (неуточненный инсульт, НИ) ($n = 6$). Диагноз установлен на основании клинических данных без подтверждения нейровизуализационными исследованиями или патологоанатомическими исследованиями;

5. Группа сравнения ($n = 737$), состоящая из здоровых лиц без анамнестических и клинических данных перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Для исследования поставленных задач работы были сформированы следующие группы:

– Эпидемиологическое исследование проведено методом территориально-популяционного регистра. Критерии включения: пациенты, перенесшие инсульт в период 2015-2017 гг., являющиеся резидентами г. Якутска. Включено 2314 случая инсульта, в том числе 590 случаев ГИ (442 с ВМК и 148 с САК), 1718 случая ИИ, 6 случаев НИ.

– Исследование модифицируемых факторов риска инсульта проведено в группе из 1283 пациентов с первичным инсультом, принадлежащих к коренным этносам Якутии и к европеоидной расе, включенных в территориально-популяционный регистр инсульта, в том числе 251 пациент с ВМК, 73 пациента с САК, 956 пациентов с ИИ, 3 пациента с НИ.

Критерии включения: 1) ВМК, САК или ИИ, впервые возникшие у резидента г. Якутска в период 2015-2017 гг. 2) принадлежность пациента к коренным этносам азиатской расы Якутии или к европеоидной расе.

В исследование включено 680 мужчин (53,0%) и 603 женщины (47,0%):

1) 324 пациент с ГИ (156 мужчин (48,1%), 168 женщин (51,9%)),

в том числе:

– 251 пациент с ВМК (133 мужчин (53,0%), 118 женщин (47,0%));

– 73 пациента с САК (23 мужчины (31,5%) и 50 женщин (68,5%))

2) 956 пациентов с ИИ, в том числе 521 мужчина (54,5%) и 435 женщин (45,5%).

В исследуемой группе было 657 представителей коренных этносов Якутии (51,2%), принадлежащих к азиатской расе (359 мужчин (54,6%), 298 женщин (45,4%)) и 626 представителей европеоидной расы (48,8%) (321 мужчина (51,3%) и 305 (48,7%)). Группы пациентов с инсультом азиатской и европеоидной рас были сопоставимы по гендерному составу ($p = 0,277$; $\chi^2 = 0,457$).

Среди пациентов с ГИ ($n = 324$) было 210 представителей коренного этноса азиатской расы (106 мужчин (50,5%), 104 женщины (49,5%)) и 114 представителей европеоидной расы (50 мужчин (43,9%), 64 женщины (56,1%)).

Среди пациентов с ВМК ($n = 251$), было 159 представителей азиатской расы (92 мужчин (57,9%), 67 женщин (42,1%)) и 92 представителей европеоидной расы (41 мужчина (44,6%) и 51 женщина (55,4%)).

Среди пациентов с САК ($n = 73$) был 51 представитель азиатской расы (14 мужчин (27,5%) и 37 женщин (72,5%)) и 22 представителя европеоидной расы (9 мужчин (40,9%) и 13 женщин (59,1%)).

Среди пациентов с ИИ ($n = 956$) было 445 представителей азиатской расы (251 (56,4%) мужчин, 194 женщины (43,6%)) и 511 представителей европеоидной расы (270 мужчин (52,8%), 241 женщин (47,2%)).

– Для изучения возможной ассоциации показателей липидного спектра крови с риском ГИ проведено исследование методом “случай-контроль”. Критерии включения в группу пациентов с ГИ: ВМК и САК в острой стадии, возраст до 60 лет. Критерии включения в группу сравнения: здоровые лица без анамнестических и клинических данных ОНМК, возраст до 60 лет. Сформирована группа из 803 человек, в том числе 266 пациентов с ГИ (151 пациент с ВМК и 115 пациентов с САК) и 537 лиц группы сравнения.

Критерии включения в группу пациентов с ГИ: пациенты с ВМК и с САК в острой стадии, госпитализированные в РСЦ (Якутск) в 2015-2017 гг., в том числе 151 пациент с ВМК (103 мужчин (68,2%) и 48 женщины (31,8%)) и 115 пациентов с САК (41 мужчина (35,6%) и 74 женщины (64,3%)). Средний возраст пациентов с ВМК составил $44,6 \pm 6,8$ лет. Средний возраст пациентов с САК составил $44,6 \pm 7,7$ лет.

Критерии включения в группу сравнения: здоровые лица без анамнестических и клинических данных за ОНМК, отобранные в ходе выездного экспедиционного обследования взрослого населения Таттинского района РС(Я), проведенного Медицинским институтом ФГАОУ ВО “Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова” в 2017 г.; обследование лиц группы сравнения включало осмотр невролога, кардиолога, терапевта, гастроэнтеролога, общеклинические анализы, исследования липидного спектра крови, электрокардиографию, анкетирование по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В группу сравнения включено 537 здоровых лиц, в том числе 138 мужчин (25,7%) и 399 женщин (74,3%). Средний возраст лиц группы сравнения составил $42,8 \pm 11,4$ лет.

Пациенты с ВМК мужского пола и лица группы сравнения мужского пола были сопоставимы по возрасту ($46,0 [40,0; 50,0]$ и $42,3 [33,3; 52,0]$ соответственно;

$p = 0,116$). Пациенты с ВМК женского пола и лица группы сравнения женского пола были сопоставимы по возрасту (46,0 [40,0; 50,0] и 42,5 [34,1; 51,8] соответственно; $p = 0,287$).

Пациенты с САК мужского пола и лица группы сравнения мужского пола были сопоставимы по возрасту (47,0 [40,0; 51,0] и 42,3 [31,4; 52,0] соответственно; $p = 0,236$). Пациенты с САК женского пола и лица группы сравнения женского пола были сопоставимы по возрасту (46,0 [40,0; 51,0] и 42,4 [34,1; 51,8] соответственно; $p = 0,134$).

– Для изучения клинических особенностей ГИ проведено исследование с применением метода госпитального регистра. В группу исследования включались все последовательно госпитализированные в период 2011-2017 гг. в Региональный сосудистый центр Республиканской больницы №2-Центр экстренной медицинской помощи (Якутск) пациенты с ГИ в острой стадии. Критерии включения: ГИ вследствие разрыва сосудистых аномалий головного мозга; при АГ, амилоидной ангиопатии; вследствие приема антитромботической терапии. Критерии исключения: внутримозговые кровоизлияния вследствие травмы головного мозга; кровоизлияния в опухоль головного мозга; кровоизлияния вследствие тромбоза церебральных синусов и вен; инфаркт мозга с геморрагическим компонентом; кровоизлияния на фоне системных заболеваний соединительной ткани, васкулитов, заболеваний крови; диагностированная аномалия сосудов головного мозга без разрыва. Сформирована группа из 1732 пациентов с ГИ, в том числе 1155 пациентов с первичными ВМК, 446 пациентов с САК вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга, 43 пациента с ГИ, обусловленными разрывом артериовенозных мальформаций, кавернозных ангиом, болезнью мойя-мойя; 88 пациентов с ГИ другой этиологии, в том числе 23 пациента с ГИ, обусловленным приемом антитромботической терапии, и 65 пациентов с САК, у которых церебральная аневризма не была диагностирована. Каждый случай ГИ был зарегистрирован в госпитальном регистре инсульта, с заполнением демографических, анамнестических и клинических данных, данных нейровизуализационных и лабораторно-инструментальных методов обследования.

Группа пациентов с первичными ВМК ($n = 1155$) включала 654 мужчин (56,6%), 501 женщину (43,4%). Средний возраст $59,6 \pm 12,7$ лет. Группа пациентов с первичными ВМК включала: 785 представителей коренных этносов Якутии азиатской расы (67,9%), в том числе 459 мужчин (58,5%) и 326 женщин (41,5%); 317 представителей европеоидной расы (27,4%), в том числе 159 мужчин (50,2%) и 158 женщин (49,8%); 53 представителя других этносов (4,6%) (36 мужчин (67,9%) и 17 женщин (32,1%).

Группа пациентов с САК вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга ($n = 446$) включала 164 мужчин (36,8%), 282 женщины (63,2%). Средний возраст пациентов с САК составил $51,7 \pm 12,3$ года. Группа пациентов с САК включала: 331 представителей коренных этносов азиатской расы Якутии (74,2%), в том числе 110 мужчин (33,2%) и 221 женщин (66,8%); 102 представителей европеоидной расы (22,9%), в том числе 46 мужчин (45,1%) и 56 женщин (54,9%); 13 представителей других этносов (2,9%), в том числе 8 мужчин (61,5%) и 5 женщин (38,5%). Для изучения этнических особенностей клинической картины САК исследовали группу из 433 пациентов, принадлежащих к двум наиболее многочисленным этническим группам, в том числе 156 мужчин (36,02%) и 277 женщин (63,98%).

– Молекулярно-генетическое исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов систем регуляции АГ и сосудистого тонуса с риском развития САК проведено методом «случай-контроль». Критерии включения: пациенты с САК вследствие разрыва аневризмы головного мозга, принадлежность к якутской этнической группе азиатской расы. Критерии включения в группу сравнения: лица без анамнестических и клинических данных за ОНМК, принадлежность к якутской этнической группе азиатской расы. Обследованы группа из 77 пациентов с САК и 200 лиц группы сравнения, сопоставимых по этнической принадлежности.

Пациенты с САК вследствие разрыва аневризмы головного мозга были госпитализированы в РСЦ Республиканской больницы №2-ЦЭМП (Якутск), диагноз был установлен на основании клинического обследования:

неврологический осмотр, осмотр нейрохирурга, кардиолога, терапевта, нейровизуализационные исследования (КТ или МРТ головного мозга), субтракционная церебральная ангиография, ультразвуковые исследования интракраниальных и брахиоцефальных сосудов, лабораторные исследования коагулологии, общеклинические анализы.

Лица из группы сравнения были отобраны в ходе выездного экспедиционного обследования взрослого населения Нижнеколымского, Верхнеколымского, Среднеколымского, Анабарского районов РС(Я) «Якутским научным центром комплексных медицинских проблем» СО РАМН (Якутск) в 2013 г., принадлежали к якутскому этносу азиатской расы, постоянно проживали на территории Якутии. Этническая принадлежность лиц, включенных в группу исследования, учитывалась до третьего поколения по материнской и отцовской линии (Приложение 11). Обследование лиц группы сравнения включало осмотр невролога, кардиолога, эндокринолога, терапевта, гастроэнтеролога, общеклинические анализы, лабораторные исследования коагулологии, электрокардиографию.

Обследована группа из 77 пациентов с САК (37 мужчин (48,1%), 40 женщин (51,9%)) и 200 лиц группы сравнения (66 мужчин (33%), 134 женщины (67%)), сопоставимых по этнической принадлежности. Средний возраст пациентов с САК составил 51,0 [42,0; 59,0] лет. Средний возраст лиц группы сравнения составил 48,0 [38,0; 55,0] лет ($p = 0,019$) (U-критерий Манна-Уитни).

– Исследование фармакогенетических факторов риска геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии в зависимости от этнического признака проведено методом «случай-контроль». Критерии включения: пациенты с инсультом, которым показана длительная терапия антагонистом витамина К для вторичной профилактики инсульта. Всего в исследование включены 127 пациентов (76 мужчин (59,8%), 51 женщина (40,2%)), в том числе 8 пациентов с ВМК, 119 пациентов с кардиоэмболическим ИИ. Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 11,8$ лет. В группу исследования

включили: 68 представителей коренных этносов азиатской расы (53,5%), 59 представителей европеоидной расы (46,5%).

Для клинического и эпидемиологического исследований расовая и этническая принадлежность обследуемых лиц определялась на основании самоидентификации. Индивидуумы были включены в исследование как «коренной этнос азиатской расы», если их этнической принадлежностью были указаны якуты, эвенки, эвены, юкагиры; как «европеоидная раса», если указывалась принадлежность к европеоидной расе. Пациенты других этнических групп, включая азиатов некоренных этносов (буряты, корейцы, китайцы и др.), были включены в исследование как «другой этнос». Для молекулярно-генетического исследования были отобраны неродственные лица якутской этнической принадлежности, у которых этническая принадлежность по материнской и отцовской линии учитывалась до третьего поколения.

2.2. Методология и методы исследования

В исследовании были применены эпидемиологические, клинические, инструментальные, молекулярно-генетические методы, статистический анализ полученных результатов (таблица 2.1).

2.2.1. Эпидемиологический метод

Для анализа эпидемиологических характеристик инсульта в исследовании был применен метод мониторинга «Территориально-популяционный регистр инсульта», разработанный Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом (НАБИ) [20, 24], под методическим руководством координационного центра на базе НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

Регистрировались все персонифицированные случаи церебрального инсульта, развившиеся у постоянных жителей (резидентов) г. Якутска в возрасте 25 лет и старше в период с 01 января 2015 года по 31 декабря 2017 года включительно.

Методы исследования

Методы исследования		Объем, n
Клинический	Неврологический осмотр, общеклиническое обследование	4193 человек
Эпидемиологический	Территориально-популяционный регистр инсульта в г. Якутске (2015-2017 гг.)	2314 человек
Инструментально-лабораторные методы	Лабораторные методы, электрокардиография	4187 человек
	КТ и/или МРТ головного мозга, ультразвуковые методы исследования брахиоцефальных и интракраниальных сосудов, сердца	3450 человек
Молекулярно-генетический	Геномное типирование методами, основанными на полимеразной цепной реакции (ПЦР)	404 человека
Статистический	t-критерий Стьюдента (t-test), критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, критерий Пирсона хи-квадрат, двусторонний точный критерий Фишера, отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), критерии Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка, логистический регрессионный анализ, ROC-анализ	4193 случая

Учитывались острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), соответствующие кодам I60.0-I60.4; I61.0-I61.4; I63.0-I61.4, I64 Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10). За инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние (неуточненный инсульт, НИ) принимались установленные клиническими методами случаи инсульта при условии отсутствия данных нейровизуализационных исследований или патологоанатомического исследования. За первичный инсульт принимались случаи инсульта, впервые возникшие у данного пациента. За повторный инсульт принимались случаи возникновения симптоматики по истечении 28 дней после первого инсульта. В

случае вновь возникшей симптоматики в период 28 дней с момента заболевания, инсульт не регистрировался как повторный. За смертельный случай принимался инсульт, закончившийся летальным исходом в период 28 дней с момента заболевания. Случай инсульта вносился в регистр под собственным номером по истечении 28 дней с момента заболевания. Сведения по каждому случаю инсульта фиксировались на электронном и бумажном носителях.

Для оценки эпидемиологических показателей вычисляли заболеваемость первичным и повторным инсультом, летальность и смертность от инсульта на 1000 населения.

За заболеваемость принимали количество всех новых случаев инсульта, рассчитанное на 1000 жителей в год, стандартизованное по половозрастной структуре населения. Болезненность – распространенность зарегистрированных случаев инсульта, как вновь возникших, так и ранее существовавших, по поводу которых были первичные обращения в календарном году. Смертность – количество всех летальных случаев инсульта (случаи смерти в течение 28 дней после развития инсульта), рассчитанное на 1000 жителей в год, стандартизованное по половозрастной структуре населения. Летальность – отношение всех летальных случаев (случаи смерти в течение 28 дней после развития инсульта) ко всем случаям заболевания, выраженное в процентах.

Сведения по гендерно-возрастному составу населения Якутска за 2015-2017 годы были предоставлены Федеральной службой государственной статистики по республике Саха (Якутия). Для регистрации случаев инсульта использовались данные из стационаров, станции скорой медицинской помощи, поликлиник, социальных учреждений, судебно-медицинской экспертизы, данные опроса пациентов и их родственников. На каждый случай инсульта, включенный в исследование, получено письменное согласие на обработку персональных данных от пациента или его родственников.

Для получения стандартизованных по возрасту эпидемиологических показателей применялся метод прямой стандартизации по Европейскому стандарту.

2.2.2. Клинические методы

Для изучения клинических особенностей ВМК и САК проведено проспективное исследование, в которое включили всех последовательно госпитализированных в РСЦ пациентов с диагнозом: Геморрагический инсульт в острой стадии за период 2011-2017 гг. Каждый случай ГИ был зарегистрирован в госпитальном регистре инсульта, с заполнением демографических, анамнестических, клинических данных, нейровизуализационных данных, результатов лабораторно-инструментальных исследований.

Критерии включения в группу исследования: ГИ в острой стадии (шифр I60 и шифр I61 по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10): внутримозговые кровоизлияния нетравматического происхождения, в том числе ВМК, САК, внутрижелудочковые кровоизлияния и их сочетания.

Критерии исключения: внутримозговые кровоизлияния вследствие травмы головного мозга; кровоизлияния в опухоль головного мозга; кровоизлияния вследствие тромбоза церебральных синусов и вен; инфаркт мозга с геморрагическим компонентом; кровоизлияния на фоне системных заболеваний соединительной ткани, васкулитов, заболеваний крови; диагностированная аномалия сосудов головного мозга без разрыва.

Всего в группу исследования включены 1732 пациента с ГИ. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, жалоб пациента, неврологического осмотра, данных параклинических методов обследования, данных нейровизуализационных исследований.

Нейровизуализационные исследования (компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга была проведена в 1732 случаях (100%). Пациенты консультированы нейрохирургом в течение одного часа с момента установления диагноза ($n = 1732$; 100%), при необходимости консультации проводились в динамике. При наличии показаний пациентам проводилось оперативное лечение. При подозрении на наличие разорвавшейся церебральной сосудистой аномалии (ЦСА), явившейся причиной кровоизлияния,

проводилась церебральная ангиография или КТ-ангиография (n = 916, 59,9% от всех случаев ГИ). В случае, если ЦСА не диагностировалась при церебральной ангиографии, но имелись клинические признаки ее разрыва, исследование проводилось повторно в период от 3 до 14 дней. По показаниям пациенты консультировались эндоваскулярным хирургом.

Пациентам проводилось исследование коагулирующих свойств крови, общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, липидограмма, ультразвуковое исследование сердца и электрокардиограмма, доплеровское и дуплексное ультразвуковое сканирование сосудов головного мозга, консультации кардиолога, окулиста, по показаниям консультации эндокринолога, терапевта и других специалистов (n = 1732; 100%).

Неврологический осмотр в динамике проводился с использованием шкал: Glasgow Coma Scale (Приложение 1), шкала National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Приложение 2), шкала Hunt-Hess (Приложение 7). Оценивали исходную тяжесть инсульта, последующую динамику неврологического дефицита и степень функционального восстановления в баллах. Для оценки тяжести инсульта, динамики неврологической симптоматики использовали Шкалу Инсульта, разработанную Американским Национальным Институтом Здоровья (National Institutes of Health (NIHSS) Stroke Scale) (Приложение 2), внутренняя согласованность и ретестовая надежность шкалы которой подтверждена рядом исследований [6]. Оценивали ряд параметров, включая: 1) уровень сознания (бодрствование, ответы на вопросы, выполнение команд); 2) зрительные функции (движения глазных яблок, поля зрения); 3) двигательные нарушения 4) координаторные нарушения (пальце-носовая и коленно-пяточная пробы); 5) чувствительность (нарушения по гемитипу); 6) аутопанозогнозия; 7) речевые нарушения (дизартрия, афазия). Выраженность симптомов инсульта соответствовала градациям от 0 до 4 баллов [6] (Приложение 2). Оценку неврологического статуса по шкале NIHSS приняли соответствующим следующим критериям: 0 – состояние удовлетворительное; 3-8 балла – неврологический дефицит легкой степени; 9-12 баллов – неврологический дефицит средней степени;

13-15 баллов – тяжелый неврологический дефицит; 16-34 баллов – неврологический дефицит крайней степени тяжести; 34 баллов и более – кома.

Степень угнетения уровня сознания пациента определяли по шкале комы Глазго (Glasgow Coma Scale) (Приложение 1) [6]. Состояние пациента оценивалось по трем параметрам: открыванию глаз, словесному и двигательному ответам на внешние раздражители. Суммарная оценка составляла от 3 до 15 баллов. Оценка неврологического статуса по шкале Glasgow принимали соответствующим следующим критериям: балл 8 и ниже соответствовал нарушению сознания до комы, 9-10 баллов – сопор, 11-14 баллов – оглушение, 15 баллов – ясное сознание.

Для оценки выраженности неврологической симптоматики при САК использовали шкалу Hunt-Hess [28] (Приложение 7). Оценка неврологического статуса соответствовала следующим критериям: 1 степень – отсутствие выраженной неврологической симптоматики; 2 степень – выраженная головная боль и оболочечная симптоматика без очаговых неврологических симптомов; 3 степень – поверхностные нарушения сознания при минимальной очаговой неврологической симптоматике; 4 степень – глубокое оглушение, умеренная или выраженная очаговая неврологическая симптоматика; 5 степень – глубокая кома, дещеребрационная симптоматика.

Для оценки выраженности САК при разрыве аневризм головного мозга по данным компьютерной томографии головного мозга использовали шкалу Fischer [28] (Приложение 8). Нейровизуализационная картина соответствовала следующим критериям: 1 степень – кровь в субарахноидальном пространстве не определяется; 2 степень – диффузная кровь с толщиной <1 мм; 3 степень – локальный сгусток и/или диффузная кровь с толщиной >1 мм; 4 степень – внутримозговые или внутрижелудочковые сгустки с диффузным САК или без него.

Степень неврологического дефицита пациента в конце острого периода инсульта оценивали в баллах согласно модифицированной шкале Рэнкин (mRS) (Rankin) [6] (Приложение 3). Оценка независимости пациента в повседневной жизнедеятельности проводилась согласно следующим критериям: 0 баллов – нет симптомов; 1 балл – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности,

несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; способен выполнять все обычные повседневные обязанности; 2 балла – легкое нарушение жизнедеятельности, не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи; 3 балла – умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит без посторонней помощи; 4 балла – выраженное нарушение жизнедеятельности; не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи; 5 баллов – грубое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи медицинского персонала.

Мобильность пациента в конце острого периода инсульта определяли по индексу мобильности Ривермид [28] (Приложение 4).

По показаниям проводились консультации кардиолога, гематолога, эндокринолога, терапевта. Для оценки риска кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП применяли шкалу CHA₂DS₂-VASc [28] (Приложение 5). Риск развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, в том числе ГИ, определяли с помощью шкалы HAS-BLED [28] (Приложение 6).

Диагноз “церебральная амилоидная ангиопатия” устанавливался на основании модифицированных Бостонских критериев (2018) [14] (Приложение 10). Учитывались критерии вероятного диагноза ЦАА, при котором клиническая картина ГИ сочеталась с нейровизуализационными данными (на МРТ головного мозга): наличие ВМК и перенесенных ранее множественных микрокровоизлияний в долях мозга, корково-подкорковой области, коркового поверхностного сидероза, при условии отсутствия других причин кровоизлияния (геморрагическая трансформация инфаркта мозга, гипокоагуляция на фоне приема варфарина, заболевания крови, АВМ, опухоль головного мозга, васкулиты, черепно-мозговая травма).

Рецидив САК диагностировался при остром ухудшении клинической симптоматики и подтверждении на КТ/МРТ головного мозга нарастания объема

кровоизлияния. Прорыв крови в желудочки мозга учитывался в случае наличия внутрижелудочкового кровоизлияния, подтвержденного при нейровизуализационных исследованиях (КТ или МРТ головного мозга). Острая окклюзионная гидроцефалия диагностировалась по данным КТ/МРТ головного мозга при полном или частичном (более 50%) заполнении боковых желудочков кровью, а также при заполнении кровью III или IV желудочков с наличием или без наличия их расширения.

Вторичная отсроченная ишемия в остром периоде САК диагностировалась при возникновении очаговой симптоматики и появления подтвержденной на МРТ головного мозга ишемии в бассейне спазмированной артерии.

Ранние эпилептические припадки диагностировались при возникновении в период первых 7 суток с момента заболевания. Учитывались приступы с фокальным, генерализованным дебютом или неуточненным дебютом (по классификации The Expanded ILAE 2017 Operational Classification of Seizure Types).

Цереброкардиальный синдром диагностировался при возникновении у пациента с ГИ характерных изменений на ЭКГ: аритмий (синусовая брадикардия или тахикардия, атрио-вентрикулярные блокады, предсердная и желудочковая экстрасистолии, ФП, блокады ножек пучка Гиса и другие), а также изменений в виде подъема ST, увеличения интервала QT, появления высоких зубцов T или их снижения ниже изолинии, появления или увеличения зубца U или его слияние с зубцом T и других.

Наличие признака «коагулопатия» учитывали после консультации гематолога в случае, если у пациента диагностировали клинические признаки в сочетании с изменениями в лабораторных показателях (тромбоцитопения, удлинение тромбинового времени (более 15 с) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (более 36); увеличение международного нормализованного отношения (МНО) (более 1,18), увеличение международного нормализованного отношения (МНО) (более 1,18), снижение антитромбина III (менее 76%), снижение фибриногена (менее 2,7), повышение уровня D-димера (более 500 нг/мл).

Наличие признака «тромбоцитопения» учитывали в случае, если количество тромбоцитов в общем анализе крови (ОАК) было меньше $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Наличие признака «острое кровотечение из желудочно-кишечного тракта» устанавливалось в случае, если патология диагностировалась при соответствующей клинической картине и подтверждалась эндоскопическими методами исследования. Учитывались кровотечения из острых язв желудочно-кишечного тракта, синдром Меллори-Вейсса, возникшие в период 28 суток с момента возникновения ГИ.

Наличие признака «тромбэмболия легочных артерий» (ТЭЛА) устанавливалось при наличии клинических признаков окклюзии основного ствола или ветвей легочной артерии, подтвержденных данными рентгенографии легких и/или селективной ангиопульмонографии.

Наличие признака «пневмония» устанавливалось при наличии клинических признаков и подтверждении данными рентгенографии легких и/или компьютерной томографии легких.

Наличие признака «гепатит» устанавливалось после консультации инфекциониста при подтвержденных данных лабораторного исследования (биохимические анализы, маркеры носительства антител к вирусам гепатита А, В, С, Д). Учитывались гепатиты вирусной, токсической этиологии в острой и хронической формах.

Наличие признака «нефропатия» устанавливалось после консультации терапевта при подтвержденных клинических и лабораторных данных нарушения фильтрационной функции почек (уменьшении скорости клубочковой фильтрации (менее 60 мл/мин)). Учитывались хроническая болезнь почек (ХБП) и острое почечное повреждение (ОПП). Учитывались нефропатии диабетической этиологии, первично-сморщенная почка, ишемической этиологии, стенозы почечной артерии, гепаторенальный синдром, токсическая нефропатия, паранеопластическая нефропатия.

Наличие признака «синдром полиорганной недостаточности» (СПОН) устанавливалось при наличии прогрессирующих клинических и лабораторных

признаков дисфункции двух и более систем (дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, почечной). СПОН регистрировался в случаях, соответствующих критериям с “быстрым появлением системной воспалительной реакции, гнойно-септических осложнений, выраженных трофических расстройств, респираторного дистресс-синдрома с нарушением альвеолярной вентиляции, расстройствами моторной функции желудка и кишечника с явлениями застоя, микротромбозов и тромбоземболии, стрессовых язв, геморрагического синдрома, энтеральной и печеночно-почечной недостаточности, лабораторно подтвержденных прогрессирующими нарушениями гемостаза” [28].

Хирургические вмешательства, проведенные пациентам с ГИ, включали: операции транскраниального или эндоскопического удаления внутримозговой гематомы; микрохирургические клипирования разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга; операции эндоваскулярного лечения разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга (коилинг).

Фактор риска инсульта «артериальная гипертензия» (АГ) регистрировали в случаях диагностики заболевания врачом-кардиологом на основании данных анамнеза, клинического осмотра, данных дополнительных методов исследования. Кроме того, при отсутствии осмотра кардиолога, диагноз устанавливался при неоднократно запротокколированных в медицинской документации эпизодах повышения артериального давления (АД): систолическое артериальное давление (САД) выше 139 или диастолическое артериальное давление (ДАД) выше 89 мм рт. ст.; поражения органов-мишеней, предшествующего приема гипотензивных препаратов. Для диагностики АГ использовали критерии, представленные в Приложении 9.

Наличие ФР «фибрилляции предсердий» (ФП) учитывался в том случае, если диагноз был установлен кардиологом и/или имелись задокументированные соответствующие изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) в анамнезе (постоянная, персистирующая или пароксизмальная формы ФП).

Наличие ФР «инфаркт миокарда» учитывался, если у пациента в анамнезе был задокументированный диагноз.

Наличие ФР «заболевания сердца» регистрировался, если у пациента были диагностированы (или указывались в анамнезе) ишемическая болезнь сердца, эндокардит, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии и другие заболевания сердца.

Наличие ФР «дислипидемия» регистрировался в случаях наличия в лабораторных показателях нарушений уровня общего холестерина крови (ОХС) и/или липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также, если у пациента по данным медицинской документации были указания на наличие дислипидемии. Гиперхолестеринемией считали уровень общего холестерина (ОХС) более 5,0 ммоль/л (190 мг/дл), уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л (115 мг%). Определение концентрации ОХС и ТГ производилось ферментативным колориметрическим методом, ЛПВП и ЛПНП – прямым ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Beckman coulter AU480» (США). Забор крови для исследования липидного профиля осуществлялся из локтевой вены в утренние часы спустя 10-12 часов после последнего приема пищи.

За наличие ФР «сахарный диабет» считали установленный эндокринологом диагноз на основании клинических, анамнестических, лабораторных данных. Транзиторные повышения уровня глюкозы крови не учитывались. Учитывали случаи сахарного диабета II типа, а также случаи сахарного диабета I типа.

Наличие ФР «курение» учитывался в случае текущего потребления табака пациентом (1 и более сигареты в день). Бывшие курильщики значились как некурящие, если не употребляли никотин в течение последних 2 лет.

Наличие ФР «злоупотребление алкоголем» (ЗА) регистрировалось в том случае, если пациент или его родственники указывали на систематическое потребление алкоголя или при наличии установленного наркологом диагноза алкоголизма, диспансерного наблюдения и лечения по этому поводу. Дозу алкоголя учитывалась в условных единицах (1 условная единица = 50 г этилового спирта). Злоупотреблением алкоголем считали случаи приема не реже одного раза

в 7 дней в количестве не менее 200 г в переводе на чистый спирт (не менее 4 условных единиц) [81].

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Нейровизуализационные исследования головного мозга проводились методами компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Нейровизуализационные исследования проводились по экстренным показаниям в период 40 минут с момента госпитализации пациента, по клиническим показаниям исследование проводилось в динамике. Данные нейровизуализационных исследований изучались и протоколировались врачом-рентгенологом.

Компьютерная томография головного мозга проводилась на 64-срезовом мультиспиральном томографе Siemens SOMATOM Definition AS. Определялись локализация, объем кровоизлияния, смещение срединных структур головного мозга, наличие прорыва крови в желудочки мозга, наличие острой окклюзионной гидроцефалии. За геморрагическую трансформацию ишемического инфаркта мозга принимали появление гиперденсивных участков любого диаметра и локализации по типу пропитывания или гематомы при нейровизуализационном исследовании.

Оценка размеров кровоизлияния проводилась по формуле: объем гематомы в см^3 (мл) = $(A \times B \times C) / 2$, где А – диаметр гематомы в передне-заднем направлении (см), В – диаметр в поперечном к нему направлении на том же срезе (см); С – количество срезов толщиной 10 мм, в которых определяется до 75% объема гематомы [28]. По показаниям проводилась церебральная РКТ-перфузия. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась на аппарате Magnetom Espree фирмы Siemens, с напряженностью 1,5 Тесла в режимах T1, T2, T2*-GRE, SWAN/SWI, FLAIR, DWI, PWI, TOF, ADC, с применением МР-ангиографии.

Пациенты с ВМК и САК консультировались нейрохирургом в период 60 минут с момента госпитализации для решения вопроса показаний к оперативному лечению, по показаниям консультации проводились в динамике.

При подозрении на наличие разорвавшейся церебральной сосудистой аномалии (ЦСА), явившейся причиной кровоизлияния проводилась тотальная селективная субтракционная церебральная ангиография; в случаях наличия противопоказаний для данной процедуры проводились КТ-ангиография или МР-ангиография. В случае, если ЦСА не диагностировалась на церебральной ангиографии, исследование проводилось повторно в период от 3 до 14 суток с момента заболевания. Цифровая субтракционная ангиография проводилась на ангиографическом комплексе Innova 3100 GE в рентгеноперационной по стандартной методике, применялась местная анестезия.

В случае диагностики разорвавшейся церебральной аневризмы при наличии показаний рентгенэндоваскулярным хирургом проводились операции микроспиральной эмболизации 3D-спиралями или операции с использованием баллон-ассистенции при широкой шейке аневризмы.

Ультрасонографическое дуплексное исследование проводилось на ультразвуковом сканере AcusonS 2000 (SiemensAG, Германия). Транскраниальное дуплексное сканирование и доплерография церебральных сосудов проводились на портативном сканере Vivid q. Исследовались дистальный отдел плечеголового ствола, проксимальные (до отхождения позвоночных артерий) сегменты подключичных артерий, общие сонные артерии на всем протяжении, наружные сонные артерии в проксимальных отрезках, внутренние сонные артерии в экстракраниальных отделах, позвоночные артерии (сегменты V1 и V2). Определялись средняя линейная скорость кровотока в артериях каротидного и вертебро-базилярного бассейнов; индекс Линдергарда вычислялся как отношение пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии к пиковой систолической скорости кровотока во внутренней сонной артерии. Оценивалась толщина комплекса интима-медиа ОСА, ВСА с обеих сторон по методу NASCET.

На электрокардиограмме (ЭКГ) анализировались следующие показатели: появление или углубление патологических зубцов Q, изменение конечной части желудочкового комплекса (различные отклонения зубца Т, отклонение сегмента ST от изолинии). По показаниям проводилось холтеровское мониторирование для

выявления возможных нарушений ритма сердца. Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате HITACHI Avius.

Для исследования осложнений течения инсульта проводились фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), колоноскопия, ультразвуковые методы исследования органов брюшной полости и малого таза, МРТ органов брюшной полости и малого таза.

Лабораторные методы обследования включали общий анализ крови, биохимический анализ (общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевины, билирубин общий, билирубин прямой, билирубин непрямой, аланинаминотрансфераза (АлАт), аспартатаминотрансфераза (АсАт)), коагулограмму (МНО (международное нормализованное отношение), АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), протромбиновый индекс (ПТИ)), тромбиновое время (ТВ), общий анализ мочи. По показаниям проводились исследования факторов свертывания крови, исследование на гомоцистеин, протеины С и S, антитромбин III, ревмапробы (СРБ, кардиолипин), исследование ликвора (общий, биохимический, бактериологический, иммунологический анализы), специфических ферментов (количественная и качественная оценка уровня тропонина, СК-МВ и миоглобина).

Для изучения липидного спектра крови проводилось исследование следующих параметров: общий холестерин крови (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Забор крови осуществлялся из локтевой вены в утренние часы спустя 12 часов после последнего приема пищи. Определение концентрации ОХС и ТГ производилось ферментативным колориметрическим методом, ЛПВП и ЛПНП – прямым ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе «BeckmancoulterAU480» (США).

Диагностические мероприятия и лечение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения проводились в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 15.11.2012 №928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», Приказом

Минздрава России от 29.12.2012 №1692н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение)», Приказом Минздрава России от 20.12.2012 №1282н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при инсульте», Приказом Минздрава РФ от 29.12.2012 №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга», Приказом Минздрава России от 01.07.2015 №395ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при субарахноидальных и внутримозговых кровоизлияниях», Приказом Министерства здравоохранения РФ от 05.07.2016 №466н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения» и клиническими рекомендациями [28, 30, 45, 77, 102, 187, 188, 189, 190, 191].

2.2.4. Молекулярно-генетические методы

Молекулярно-генетические методы исследования проводились в учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» Клиники медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова и в генетической лаборатории ФГБНУ “Якутский научный центр комплексных медицинских проблем”.

Для молекулярно-генетического исследования у пациента забирали периферическую венозную кровь из локтевой вены в количестве 5,0 мл. Забор крови проводился в пробирку с ЭДТА (соль этилендиаминтетрауксусной кислоты). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Проводили геномное типирование методами, основанными на полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Генотипирование полиморфного маркера Thr174Met и Met235Thr гена *AGT*, I/D гена *ACE*, A1166C гена *AGTR1* и Gln12Ter гена *AMPD1* проводили с помощью наборов (ООО Тестген), в соответствии с инструкцией фирмы-производителя на амплификаторе с возможностью проведения анализа флуоресценции по конечной точке “iQ5 iCycler” (“BioRad”, США).

Генотипирование полиморфного маркера Thr715Pro гена *SELP* проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью

наборов (ООО НПФ «Литех», Москва), в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. ПЦР проводили в амплификаторе S1000 Thermal Cycler («Bio-Rad», США). Продукты аллель-специфичной ПЦР анализировали с помощью электрофореза в 3% агарозном геле.

Для фармакогенетического молекулярно-генетического исследования выделение ДНК из периферической крови проводили с помощью набора «Экстракт ДНК» (ООО «Номотек»). Генотипирование образцов ДНК проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени». Для проведения исследований использовался готовый коммерческий набор реагентов для детекции аллельных вариантов *CYP2C9*2* (rs1799853), *CYP2C9*3* (rs1057910), *VKORC1 *2* (rs9923231) методом ПЦР в режиме реального времени (ООО «Номотек», Россия). Для проведения амплификации и флуоресцентной детекции были использованы амплификаторы в режиме «реального времени» CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System («Bio-Rad», США).

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы ДНК пациентов с САК (77 человек) и здоровых лиц группы контроля (200 человек), а также пациентов с кардиоэмболическим ИИ (119 человек) и 8 пациентов с ВМК. От всех пациентов, включенных в молекулярно-генетическое исследование, получено письменное информированное согласие на участие в исследовании (Приложение 11).

2.3. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакетов компьютерных программ STATISTICA13 (StatSoft, США), IBM SPSS Statistics 22. Критическое значение уровня значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. Для проверки нормальности распределения количественных переменных были построены графики эмпирических распределений для каждой из исследуемых групп, а также использован критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Количественные признаки с нормальным распределением описывались средним арифметическим и стандартным отклонением

(среднеквадратичное отклонение) (M (SD)), где M – среднее, а SD – стандартное отклонение). Для сравнения группирующих переменных для выборок с нормальным распределением количественных признаков применялся t -критерий Стьюдента (t -test) для независимых групп.

Количественные признаки, не имевшие нормального распределения, описывались медианами (Me) и значениями нижнего и верхнего квартилей [$Q1$; $Q3$]. Для сравнения группирующих переменных двух независимых выборок с распределением, отличающимся от нормального, использовали непараметрический метод: U -критерий Манна-Уитни (Mann–Whitney U -test). При сравнении группирующих переменных в более чем двух независимых выборках применялся дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis one-way analysis of variance), с последующим попарным сравнением с применением критерия Манна-Уитни.

Описательная статистика категориальных переменных представлена в виде частоты (n) и процентных долей (%). Исследование связи между качественными признаками проводилось путем анализа таблиц сопряженности. Уровень значимости различий оценивали с применением критерия Пирсона хи-квадрат (Chi-Squared Test, χ^2). Двусторонний точный критерий Фишера (Fisher's exact test) применялся в тех случаях, когда в таблицах некоторые ожидаемые частоты составляли менее 10. Силу ассоциаций оценивали в значениях отношения шансов (ОШ). Для ОШ выбирали 95%-ный доверительный интервал (confidence interval, ДИ) и не рассматривали в качестве статистически значимых ассоциаций те, в которых ДИ включал 1.

Для прогнозирования исходов ГИ проводился логистический регрессионный анализ в пакете IBM SPSS Statistics 22 (бинарная логистическая регрессия). В качестве способа построения уравнения регрессии был выбран метод обратного исключения предикторов Вальда. Качество приближения логистической регрессионной модели оценивалось с помощью функции правдоподобия ($-2\log$), критерия Хосмера – Лемешова. Коэффициент детерминации (доля дисперсии зависимой переменной, объясняемой факторами, включенными в модель) — с

помощью R квадрата Нэйджелкерка. Оценка относительного вклада отдельных предикторов проводилась с использованием коэффициентов регрессии (в том числе и стандартизованных), статистики Вальда χ^2 и отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ). Качество модели оценивали по проценту конкордации. Для оценки качества модели прогноза также был проведен ROC-анализ.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНСУЛЬТА ПО ДАННЫМ ТЕРРИТОРИАЛЬНО-ПОПУЛЯЦИОННОГО РЕГИСТРА В Г.ЯКУТСКЕ

3.1. Эпидемиологические показатели инсульта

3.1.1. Эпидемиология инсульта в популяции 25 ≥ лет

Проведено исследование эпидемиологических показателей инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра в 2015-2017 годах. Эпидемиологические показатели инсульта были исследованы с применением унифицированного метода «Территориально-популяционный регистр инсульта» Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) [24].

Количество жителей г. Якутска в 2015 г. составило 313032 человека, в том числе число резидентов 25 лет и старше – 197494 (89394 мужчин (45,3%) и 108100 женщин (54,7%)); в 2016 г. – 329791 человек, в том числе резидентов 25 лет и старше 208761 человек (95259 мужчин (45,6%), 113502 женщин (54,4%)); в 2017 г. – 333730 человек, в том числе резидентов 25 лет и старше 214949 человек (98005 мужчин (45,6%) и 116944 женщины (54,4%).

В регистр были внесены данные из 2307 карты стационарного пациента, 56 амбулаторных карт, 298 протоколов патологоанатомических исследований, 7 карт судебно-медицинской экспертизы. В остром периоде инсульта 98,5% пациентов получили лечение в стационаре, 1,4% – амбулаторно, 0,1% – в социальных учреждениях. Нейровизуализационные исследования (КТ и/или МРТ головного мозга) проведены в 98,2% случаев. Согласно протоколу исследования, все выжившие случаи инсульта были дополнительно осмотрены врачом территориально-популяционного регистра [24].

Всего за 2015-2017 гг. в территориально-популяционный регистр внесено 2314 случаев инсульта. Большинство составили мужчины (n = 1261; 54,5%), женщины составили 45,5% (n = 1053) (таблица 3.1.1.1)

За трехлетний период (2015-2017 гг.) количество пациентов с инсультом молодого возраста (25-44 года) составило 175 человек (7,6% от общего количества пациентов с инсультом), в том числе 114 мужчин (9,0% от общего количества пациентов данного пола), женщин – 61 (5,8%) (рис. 3.1.1.1).

Распределение пациентов с инсультом по возрасту в зависимости от пола в популяции $25 \geq$ лет

Возраст, лет	Мужчины (n)	Женщины (n)	Общая группа (n)
25-29	6	3	9
30-34	15	10	25
35-39	33	22	55
40-44	60	26	86
45-49	75	36	111
50-54	162	59	221
55-59	180	93	273
60-64	235	139	374
65-69	202	168	370
70-74	100	116	216
75-79	103	168	271
80+	90	213	303
25 и >	1261	1053	2314

В группе пациентов с инсультом среднего возраста (45-59 лет) было 605 человек (26,1%), в том числе 417 мужчин (33,1% от общего количества пациентов данного пола) и 188 женщин (17,9%). Пациенты с инсультом пожилого и старческого возраста ($60 \geq$ лет) составили большинство – 1534 человек (66,3%), в том числе 730 мужчин (57,9%) и 804 женщины (76,4%) (рис. 3.1.1.1).

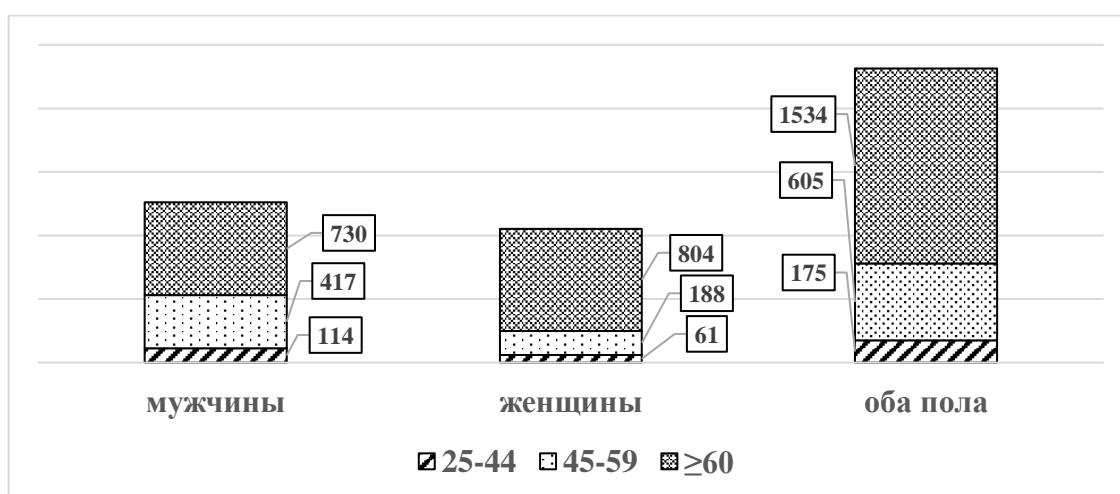


Рисунок 3.1.1.1. Распределение пациентов с инсультом в группах молодого, среднего, пожилого и старческого возраста (n)

Средний возраст пациентов с инсультом составил $64,5 \pm 13,1$ лет. Средний возраст мужчин был статистически значимо меньше возраста женщин ($61,4 \pm 12,1$ лет против $68,1 \pm 13,3$ лет соответственно; $p < 0,001$) (t-test).

Таблица 3.1.1.2
Возрастная структура инсульта в популяции $25 \geq$ лет

Возрастная группа, лет	Общая группа n (%)	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	<i>p</i>	χ^2 ; df = 1	ОШ (95% ДИ)
25-44	175 (7,6)	114 (9,0)	61 (5,8)	0,003	8,657	1,616 (1,171-2,231)
45-59	605 (26,1)	417 (33,1)	188 (17,9)	<0,0001	68,797	2,273 (1,868-2,767)
60 \geq	1534 (66,3)	730 (57,9)	804 (76,4)	<0,0001;	87,534	0,426 (0,355-0,510)
Всего	2314 (100)	1261 (100)	1053 (100)			

Как следует из таблицы 3.1.1.2 в возрастной структуре инсульта доля пациентов молодого возраста среди мужчин была выше, чем среди женщин (9,0% против 5,8%) ($p = 0,003$; $\chi^2 = 8,657$; df = 1; ОШ = 1,616; 95% ДИ:1,171-2,231). В группе среднего возраста доля пациентов мужского пола также была выше по сравнению с женщинами (33,1% против 17,9%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 68,797$; df = 1; ОШ = 2,273; 95% ДИ:1,868-2,767).

В группе пожилого и старческого возраста, напротив, доля пациентов мужского пола была статистически значимо меньше, чем пациентов женского пола (57,9% против 76,4%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 87,534$; df = 1; ОШ = 0,426; 95% ДИ: 0,355-0,510) (табл. 3.1.1.2).

Распространенность типов инсульта в популяции г. Якутска представлена в таблице 3.1.1.3. В 2015 г. зарегистрирован 761 случай инсульта, в 2016 г. – 748 случаев, в 2017 г. – 807 случаев.

Геморрагический инсульт (ВМК и САК) составили 590 случаев (25,5% от общего количества случаев инсульта). Среди ГИ 442 случая составили ВМК (74,9% от общего количества ГИ), 148 случаев составили САК (25,1 % от общего количества ГИ).

Распространенность подтипов инсульта в популяции Якутска
в 2015-2017 гг.

	Общее количество, n	Первичный инсульт, n	Повторный инсульт, n	Летальные случаи, n
Все типы				
Общая группа	2314	1643	671	338
мужчины	1261	876	385	165
женщины	1053	767	286	173
Внутричерепные кровоизлияния				
Общая группа	442	335	107	101
мужчины	246	181	65	61
женщины	196	154	42	40
Субарахноидальные кровоизлияния				
Общая группа	148	115	33	59
мужчины	50	39	11	20
женщины	98	76	22	39
Ишемический инсульт				
Общая группа	1718	1187	531	177
мужчины	960	651	309	83
женщины	758	536	222	94
Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние				
Общая группа	6	6	0	1
мужчины	5	5	0	1
женщины	1	1	0	0

Большинство случаев инсульта составил ИИ – 1718 случаев (74,2% от всех случаев инсульта). Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние (НИ) составил 6 случаев (0,3%) (рис. 3.1.1.2). Соотношение количества случаев ГИ к ИИ составило 1 : 2,9, то есть каждый четвертый инсульт был геморрагического типа (25,5% против 74,2% соответственно).

В общей структуре инсульта доля первичных инсультов составила 71,0% (n = 1643) (рис. 3.1.1.2). Доля повторных инсультов (случаев, когда пациент переносил ранее инсульт любого типа) составила 28,9% (n = 671).

Доля первичных инсультов в структуре ВМК составила 75,8% (n = 335), среди САК – 77,7 % (n = 115) (рис. 3.1.1.2). В структуре ИИ доля первичных инсультов составила 69,1% (n = 1187), среди НИ – 100% (n = 6).

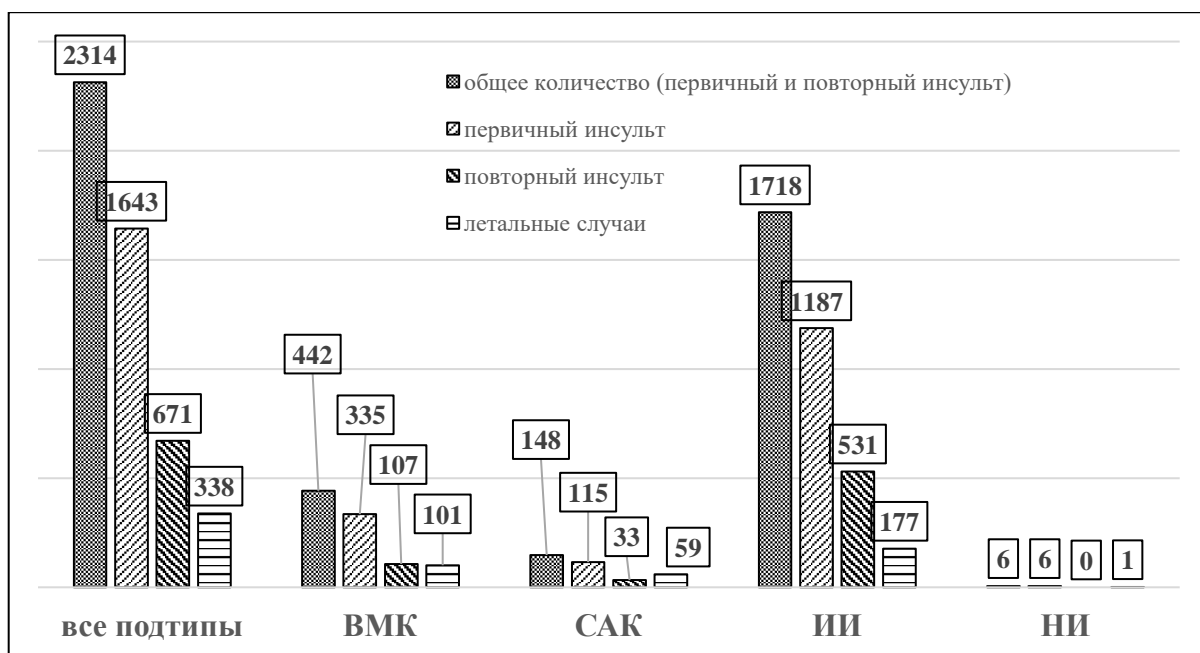


Рисунок 3.1.1.2. Распространенность подтипов инсульта в 2015-2017 гг. (абс.)

Доля повторных инсультов в группе ВМК составила 24,2% ($n = 107$). Доля повторных инсультов среди САК была наименьшей и составила 22,3% ($n = 33$). Доля повторных инсультов в группе ИИ составила 30,9% ($n = 531$). Повторных инсультов среди пациентов с НИ не было. Частота повторных инсультов между группами пациентов с ВМК и с САК не имела статистически значимых различий (24,2% против 22,3%) ($p = 0,636$; $\chi^2 = 0,224$; $df = 1$). Частота повторных инсультов среди ВМК была статистически значимо меньше, чем среди ИИ (24,2% против 30,9%) ($p = 0,006$; $\chi^2 = 7,582$; $df = 1$; ОШ = 0,714; 95% ДИ: 0,561-0,908). Частота повторных инсультов в группе САК также была меньше, чем в группе ИИ (22,3% против 30,9%) ($p = 0,029$; $\chi^2 = 4,791$; $df = 1$; ОШ = 0,641; 95% ДИ: 0,430-0,957).

Доля повторных инсультов среди пациентов мужского пола была выше по сравнению с пациентами женского пола (30,5% против 27,2%), но различия не были статистически значимыми ($p = 0,075$; $\chi^2 = 3,167$; $df = 1$) (табл. 3.1.1.4). Распространенность повторных инсультов не имела значимых различий между мужчинами и женщинами как в группе ВМК (26,4% против 21,4%) ($p = 0,223$; $\chi^2 = 1,483$; $df = 1$), так и в группе САК (22,0% против 22,4%) ($p = 0,951$; $\chi^2 = 0,004$; $df = 1$) (табл. 3.1.1.4).

В группе пациентов с ИИ доля повторных инсультов среди мужчин составила 32,2%, среди женщин 29,3% и также не имела статистически значимых различий ($p = 0,197$; $\chi^2 = 1,668$; $df = 1$) (таблица 3.1.1.4).

Таблица 3.1.1.4.

Распространенность первичного и повторного инсультов
в зависимости от пола

	Количество, n	Первичный инсульт, n (%)	Повторный инсульт, n (%)	<i>p</i>	χ^2 ; <i>df</i> = 1
Все подтипы инсульта					
Общая группа	2314	1643 (71,0)	671 (29,0)		
мужчины	1261	876 (69,5)	385 (30,5)	0,075	3,167
женщины	1053	767 (72,8)	286 (27,2)		
Внутричерепные кровоизлияния					
Общая группа	442	335 (75,8)	107 (24,2)		
мужчины	246	181 (73,6)	65 (26,4)	0,223	1,483
женщины	196	154 (78,6)	42 (21,4)		
Субарахноидальные кровоизлияния					
Общая группа	148	115 (77,7)	33 (22,3)		
мужчины	50	39 (78,0)	11 (22,0)	0,951	0,004
женщины	98	76 (77,6)	22 (22,4)		
Ишемический инсульт					
Общая группа	1718	1187 (69,1)	531 (30,9)		
мужчины	960	651 (67,8)	309 (32,2)	0,197	1,668
женщины	758	536 (70,7)	222 (29,3)		
Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние					
Общая группа	6	6 (100)	0 (0)		
мужчины	5	5 (100)	0 (0)		
женщины	1	1 (100)	0 (0)		

Эпидемиологические показатели инсульта в популяции 25 \geq лет представлены в таблице 3.1.1.5. Стандартизованная по возрасту (евростандарт) заболеваемость инсультом (первичным и повторным) составила 5,08 (4,88-5,29) случая на 1000 населения в год (табл. 3.1.1.5). Заболеваемость первичным и повторным инсультом среди мужчин была статистически значимо выше, чем среди женщин: 7,18 (6,79-7,58) против 3,73 (3,50-3,95) соответственно ($p < 0,05$) (табл. 3.1.1.5).

Стандартизованная по возрасту заболеваемость первичным инсультом в популяции $25 \geq$ лет (евростандарт) составила 3,58 (3,41-3,76) случаев на 1000 населения (таб. 3.1.1.5). Данный показатель был выше среди мужчин по сравнению с женщинами: 4,87 (4,55-5,19) против 2,72 (2,53-2,91) случая в год на 1000 населения ($p < 0,05$).

Таблица 3.1.1.5

Эпидемиологические показатели инсульта в популяции $25 \geq$ лет*
(случаев на 1000 населения в год)

	Общая группа		Мужчины		Женщины	
		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Заболеваемость первичным и повторным инсультом	5,08	4,88-5,29	7,18	6,79-7,58	3,73	3,50-3,95
Заболеваемость первичным инсультом	3,58	3,41-3,76	4,87	4,55-5,19	2,72	2,53-2,91
Заболеваемость повторным инсультом	1,50	1,38-1,61	2,31	2,08-2,54	1,01	0,89-1,12
Смертность от инсульта	0,76	0,68-0,84	0,98	0,83-1,13	0,62	0,52-0,71

*стандартизованные по возрасту показатели (евростандарт)

Стандартизованная по возрасту заболеваемость повторным инсультом в популяции $25 \geq$ лет составила 1,50 (1,38-1,61) случая на 1000 населения в год (таб. 3.1.1.5). Заболеваемость повторным инсультом среди мужчин также была статистически значимо выше, чем среди женщин: 2,31 (2,08-2,54) против 1,01 (0,89-1,12) случаев на 1000 населения в год ($p < 0,05$) (табл. 3.1.1.5).

Стандартизованная по возрасту смертность от инсульта в популяции $25 \geq$ лет составила 0,76 (0,68-0,84) случаев на 1000 населения в год (таб. 3.1.1.5). Среди мужчин данный показатель составил 0,98 (0,83-1,13) и был статистически значимо выше по сравнению с женщинами (0,62 (0,52-0,71)) ($p < 0,05$) (табл. 3.1.1.5).

Количество летальных исходов в остром периоде инсульта (в течение 28 суток с момента заболевания) составило 338 случаев. Доля летальных случаев от ГИ ($n = 160$) в общей структуре летальных исходов составила 47,3%, в том числе от ВМК ($n = 101$) – 29,8%, от САК ($n = 59$) – 17,4%. Большинство летальных

случаев произошло от ИИ – 52,4% (n = 177). Доля летальных исходов от НИ в общей структуре инсульта составила 0,3% (n = 1) (табл. 3.1.1.6).

Таблица 3.1.1.6

Летальность от инсульта

	Общее количество, n	Летальные случаи, n (%)	<i>p</i>	χ^2 ; df = 1	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Все типы инсульта					
Общая группа	2314	338 (14,6)			
мужчины	1261	165 (13,1)	0,023	5,146	0,766 (0,608-0,965)
женщины	1053	173 (16,4)			
Внутричерепные кровоизлияния					
Общая группа	442	101 (22,8)			
мужчины	246	61 (24,8)	0,275	1,192	
женщины	196	40 (20,4)			
Субарахноидальные кровоизлияния					
Общая группа	148	59 (39,9)			
мужчины	50	20 (40,0)	0,981	0,001	
женщины	98	39 (39,8)			
Ишемический инсульт					
Общая группа	1718	177 (10,3)			
мужчины	960	83 (8,6)	0,011	6,463	0,669 (0,489-0,913)
женщины	758	94 (12,4)			
Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние					
Общая группа	6	1 (16,7)			
мужчины	1	1 (100)			
женщины	0	0 (0)			

Летальность при ГИ составила 27,1% (n = 160). Летальность в группе пациентов с ВМК составила 22,8% (n = 101). Летальность при САК была наибольшей и составила 39,9% (n = 59). Летальность при ИИ составила 10,3% (n=177).

Летальность от всех типов инсульта среди мужчин была статистически значимо меньше, чем среди женщин (13,1%; n = 165 против 16,4%; n = 173) ($p = 0,023$; $\chi^2 = 5,146$; df = 1; ОШ = 0,766; 95% ДИ: 0,608-0,965). Такое соотношение было обусловлено более низкими показателями летальности при ИИ среди мужчин по сравнению с женщинами (8,6%; n = 83 против 12,4%; n = 94) ($p = 0,011$; $\chi^2 =$

6,463; $df = 1$; $OШ = 0,669$; 95% ДИ: 0,489-0,913), в то время как показатели летальности при ГИ не имели статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола (табл. 3.1.1.6).

Летальность при ВМК была статистически значимо выше, чем от ИИ (22,8% против 10,3%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 49,361$; $df = 1$; $OШ = 2,579$; 95% ДИ: 1,966-3,382). Также летальность при САК была статистически значимо выше, чем от ИИ (39,9% против 10,3%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 107,788$; $df = 1$; $OШ = 5,772$; 95% ДИ: 4,011-8,305). Летальность при САК была статистически значимо выше, чем от ВМК (39,9% против 22,8%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 16,239$; $df = 1$; $OШ = 2,238$; 95% ДИ: 1,505-3,329).

Показатели заболеваемости и смертности инсульта среди резидентов г. Якутска в 2015-2017 гг. в зависимости от возраста представлены в таблицах 3.1.1.7-3.1.1.10.

Средний возраст пациентов с инсультом в популяции г. Якутска составил $64,5 \pm 13,3$ лет. Средний возраст пациентов мужского пола был статистически значимо меньше, чем средний возраст пациентов с инсультом женского пола ($61,9 \pm 12,1$ против $68,1 \pm 13,3$ лет) ($p < 0,001$) (t-test) (рис. 3.1.1.3).

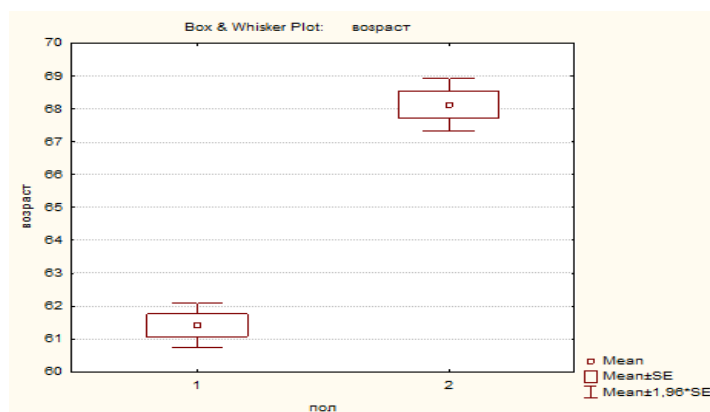


Рисунок 3.1.1.3. Возраст пациентов с инсультом (1 – мужчины, 2 – женщины)

На рис. 3.1.1.4 представлены нестандартизованные показатели заболеваемости инсультом (первичным и повторным) и смертности от инсульта в 2015-2017 гг. в зависимости от возраста. Как следует из диаграммы, заболеваемость и смертность от инсульта увеличивались с возрастом, демонстрируя значительный

рост после 55 лет. Наибольший показатель заболеваемости инсультом зарегистрирован в возрастной группе $80 \geq$ лет (24,58 случаев в год на 1000 населения), наименьший – в возрастной группе 25-29 лет (0,08 случая) (рис. 3.1.1.4). Показатель смертности от инсульта также был наиболее высоким в возрастной группе $80 \geq$ лет (5,19 случаев в год на 1000 населения) рис. 3.1.1.4).

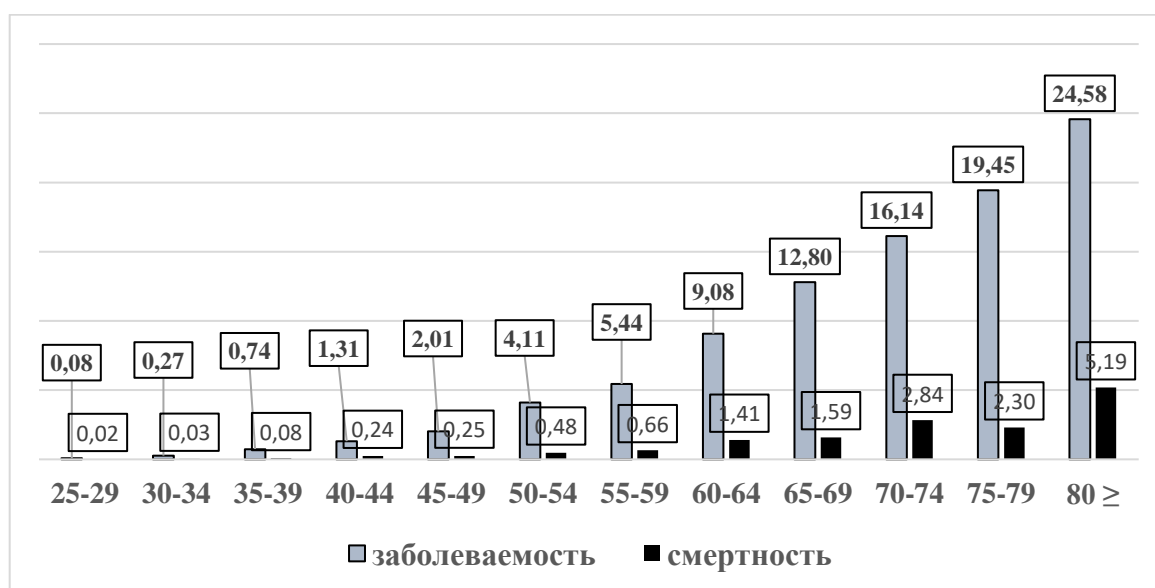


Рисунок 3.1.1.4. Заболеваемость и смертность от инсульта в возрастных группах (случаев на 1000 населения в год) (нестандартизованные показатели)

Каждое последующее десятилетие жизни сопровождалось увеличением заболеваемости инсультом: в 4,8 раз (возрастная группа 40-44 лет по сравнению с группой 30-34 лет); в 3,1 раза (возрастная группа 50-54 лет по сравнению с группой 40-44 лет); в 2,2 раза (соответственно 60-64 года и 50-54 года); в 1,8 раз (соответственно 70-74 года и 60-64 года); в 1,5 раз (соответственно $80 \geq$ лет и 70-74 года) (рис. 3.1.1.4).

Показатели заболеваемости подтипами инсульта среди лиц молодого, среднего, пожилого и старческого возраста представлены на рис. 3.1.1.5.-3.1.1.7.

Стандартизованный показатель заболеваемости (евростандарт) ВМК среди пациентов молодого возраста составил 0,02; 0,07; 0,16; 0,31 случаев на 1000 населения в группах 25-29 лет, 30-34 лет, 35-39 лет 40-44 года соответственно (рис. 3.1.1.5). Заболеваемость САК составила в данных возрастных группах 0,02; 0,03;

0,16; 0,14 случаев на 1000 населения в год. Заболеваемость ИИ в данных возрастных подгруппах составила 0,07; 0,23; 0,70 и 1,82 случаев на 1000 населения в год соответственно (рис. 3.1.1.5).

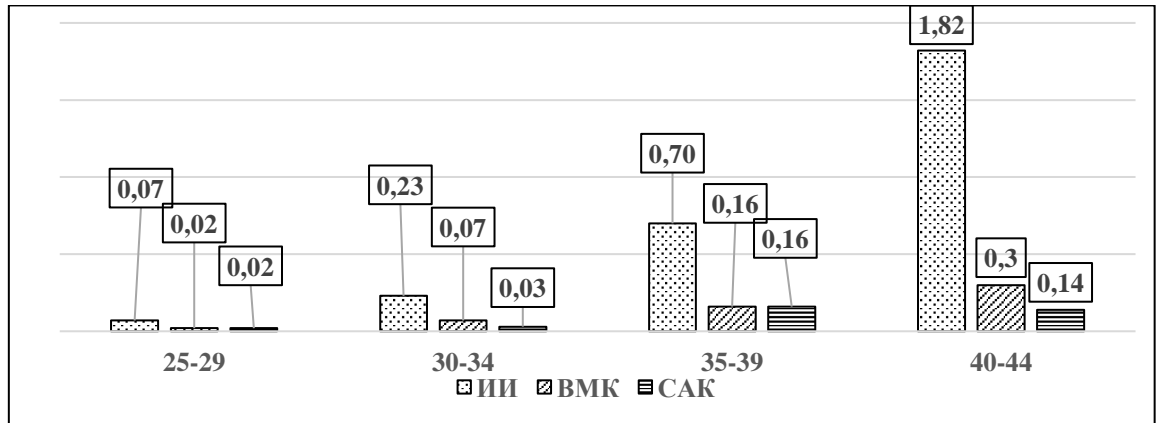


Рисунок. 3.1.1.5. Заболеваемость подтипами инсульта в популяции молодого возраста (25-44 года) (случаев в год на 1000 населения)

Стандартизованный показатель заболеваемости ВМК среди пациентов среднего возраста в группах 45-49 лет, 50-54 лет, 55-59 лет составил 0,31; 0,59; и 0,83 случаев на 1000 населения в год соответственно (рис. 3.1.1.6). Заболеваемость САК составила в данных возрастных группах 0,14; 0,34; 0,24 случая на 1000 населения в год соответственно. Заболеваемость ИИ составила 3,10; 6,51; 8,90 случаев на 1000 населения соответственно (рис. 3.1.1.6).

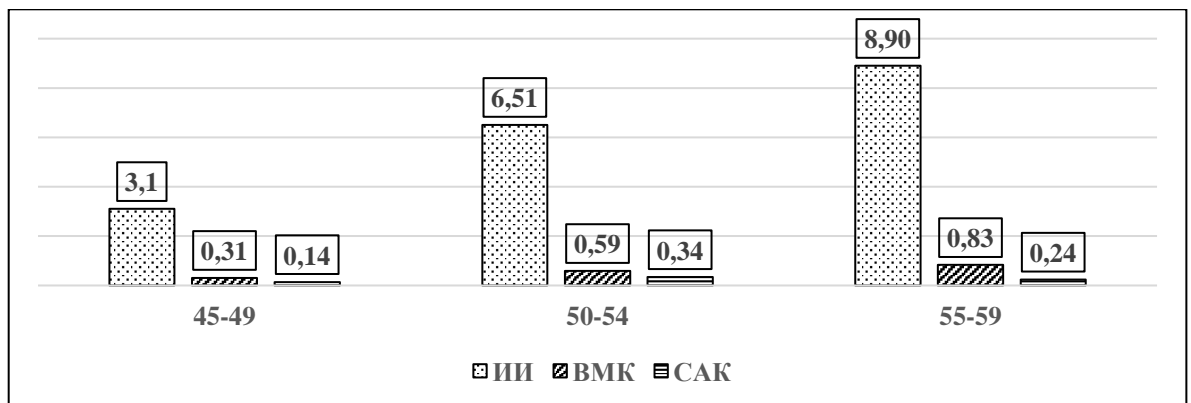


Рисунок. 3.1.1.6. Заболеваемость подтипами инсульта в популяции среднего возраста (45-59 года) (случаев в год на 1000 населения)

Стандартизованный показатель заболеваемости ВМК (евростандарт) среди пациентов пожилого и старческого возраста (60 и более лет) в группах 60-64 лет, 65-69 лет, 70-74 лет, 75-79 лет, 80 лет и старше составил 0,82; 0,89; 0,82; 0,56; 0,63 случая в год на 1000 населения соответственно (рис. 3.1.1.7). Заболеваемость САК составила в данных возрастных группах 0,25; 0,14; 0,20; 0,10; 0,10 случая в года соответственно. Заболеваемость ИИ составила 13,06; 17,68; 16,28; 14,22 и 15,83 случаев в год на 1000 населения соответственно (рис. 3.1.1.7).

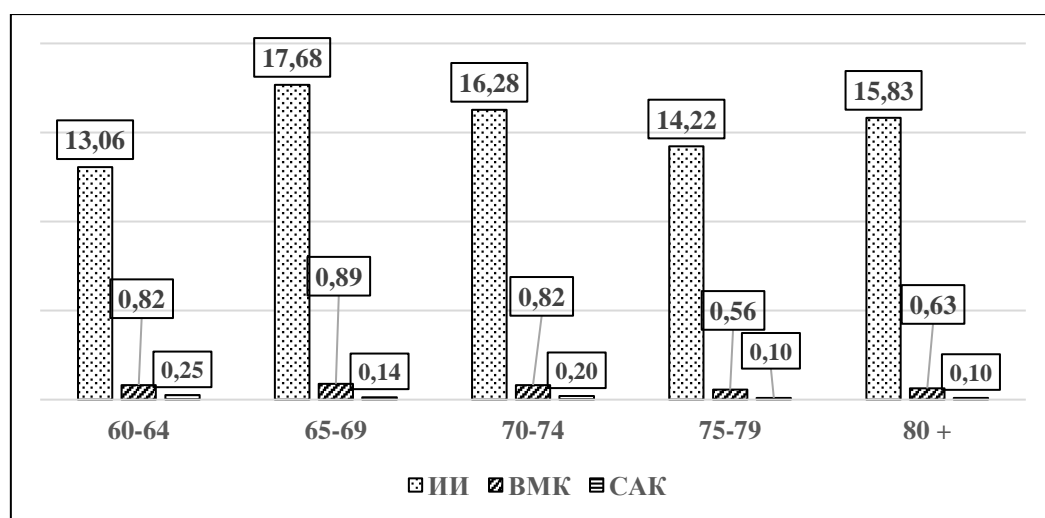


Рисунок. 3.1.1.7. Заболеваемость подтипами инсульта в популяции пожилого и старческого возраста (60 и более лет) (случаев в год на 1000 населения)

Стандартизованный показатель смертности от инсульта (евростандарт) увеличивался с возрастом. Наиболее высокие показатели смертности были зарегистрированы в возрастной группе 80 и более лет (1,02 среди мужчин и 1,04 среди женщин в год).

Показатель смертности в возрастной группе 25-29 лет были наименьшими и составил 0,02 случаев на 1000 населения в год. Смертность от инсульта была выше у мужчин по сравнению с женщинами во всех возрастных группах, за исключением возрастной группы 80 и более лет (рис. 3.1.1.8).

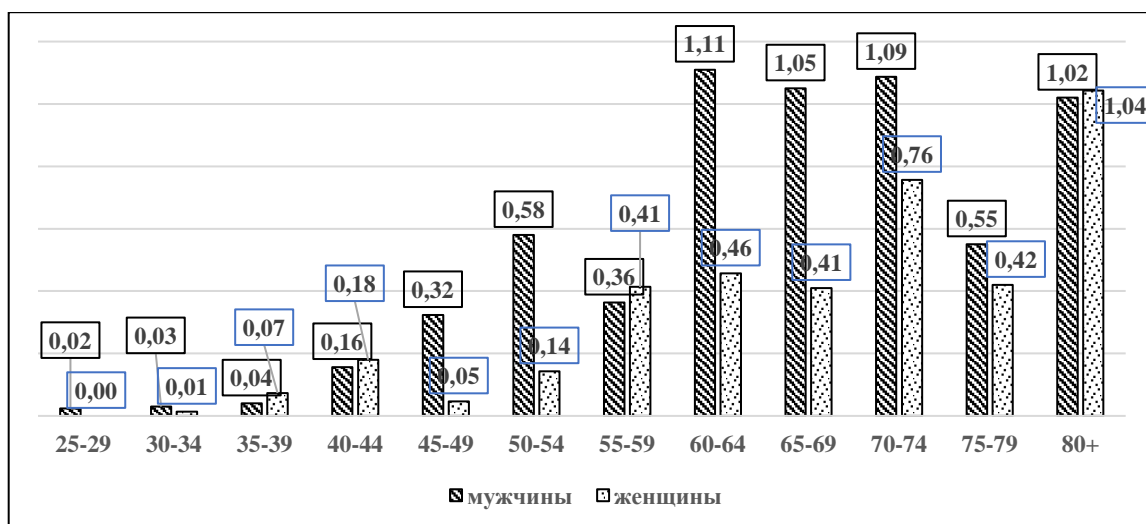


Рисунок 3.1.1.8. Смертность от инсульта в зависимости от возраста (случаев на 1000 населения в год)

3.1.2. Заболеваемость, смертность и летальность при внутримозговых кровоизлияниях

Средний возраст пациентов с ВМК составил $61,2 \pm 13,3$ лет. Средний возраст мужчин был статистически значимо меньше, чем женщин ($57,6 \pm 12,6$ лет против $65,7 \pm 12,8$ лет соответственно; $p < 0,0001$) (t-test) (рис. 3.1.1.2).

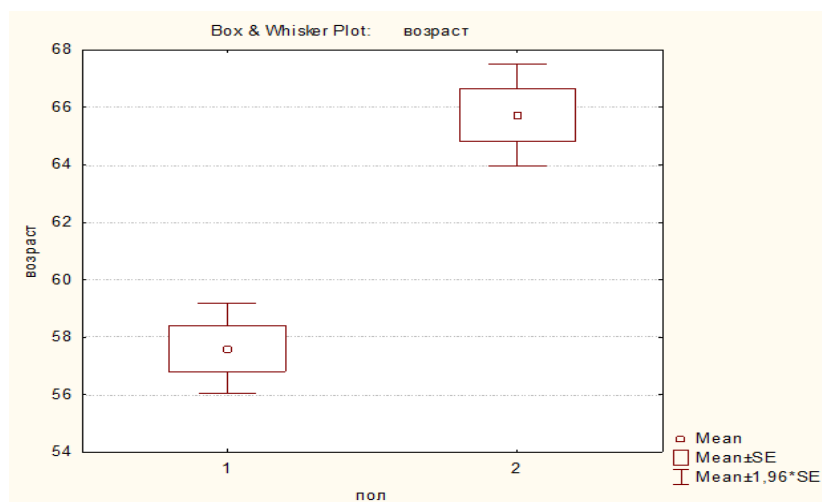


Рисунок 3.1.2.1. Возраст пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями в зависимости от пола (1 – мужчины, 2 – женщины)

Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель заболеваемости ВМК составил 0,94 (0,85-1,02) случаев в год на 1000 населения (табл. 3.1.2.1).

Таблица 3.1.2.1

Эпидемиологические показатели внутримозговых кровоизлияний
в популяции 25 ≥ лет* (случаев на 1000 населения в год)

	Общая группа		Мужчины		Женщины	
		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Заболеваемость первичным и повторным инсультом	0,94	0,85-1,02	1,29	1,13-1,45	0,68	0,59-0,78
Заболеваемость первичным инсультом	0,71	0,64-0,79	0,96	0,82-1,10	0,54	0,46-0,63
Заболеваемость повторным инсультом	0,22	0,18-0,26	0,33	0,25-0,42	0,14	0,10-0,18
Смертность	0,21	0,17-0,25	0,32	0,24-0,40	0,14	0,10-0,18

*стандартизованные по возрасту показатели (евростандарт)

Заболеваемость ВМК среди мужчин – 1,29 (1,13-1,45) была статистически значимо выше, чем среди женщин – 0,68 (0,59-0,78) случаев на 1000 населения в год ($p < 0,05$) (рис. 3.1.2.2).

Стандартизованный показатель заболеваемости (евростандарт) первичными инсультами в группе ВМК составил 0,71 (0,64-0,79) случаев на 1000 населения в год. Среди мужчин данный показатель составил 0,96 (0,82-1,10) и был статистически значимо выше, чем среди женщин – 0,54 (0,46-0,63) ($p < 0,05$) (табл. 3.1.2.1).

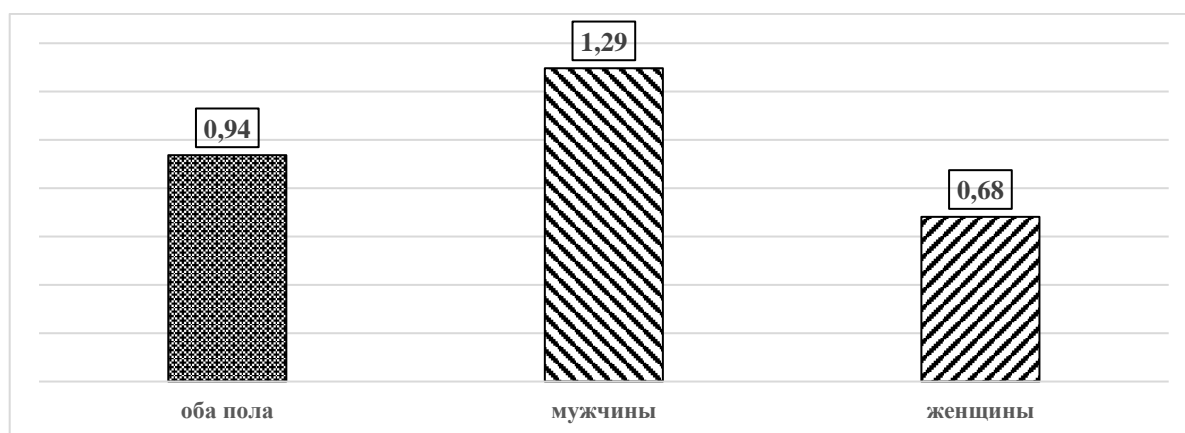


Рисунок 3.1.2.2. Заболеваемость внутримозговыми кровоизлияниями
(случаев на 1000 населения в год)

Стандартизованный показатель заболеваемости повторными инсультами в группе ВМК составил 0,22 (0,18-0,26) случая на 1000 населения в год (табл. 3.1.2.1). Заболеваемость повторными инсультами в группе ВМК была выше среди мужчин (0,33 (0,25-0,42)), чем среди женщин (0,14 (0,10-0,18) случая на 1000 населения) (табл. 3.1.2.1).

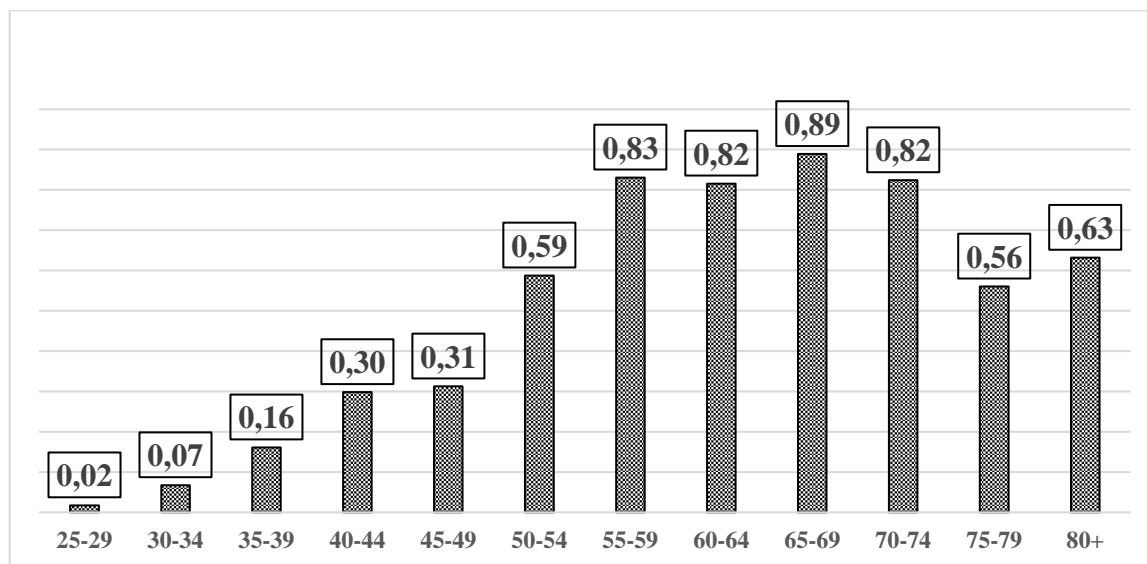


Рисунок 3.1.2.3. Заболеваемость внутримозговыми кровоизлияниями в зависимости от возраста (случаев на 1000 в год)

Показатели заболеваемости ВМК в зависимости от возраста за период 2015-2017 гг. представлены на рис. 3.1.2.3. Наибольшая заболеваемость ВМК была установлена в возрастной группе 65-69 лет (0,89 случая в год на 1000 населения). Наименьшим данный показатель был в возрастной группе 25-29 лет (0,02 случая на 1000 населения).

Заболеваемость ВМК за период 2015-2017 гг. в гендерных группах представлена на рис. 3.1.2.4. Как следует из диаграммы, показатели заболеваемости ВМК были выше среди мужчин в возрастных группах 25-74 лет, в то время как в возрастных группах $75 \geq$ лет заболеваемость ВМК была выше среди женщин. Среди мужчин заболеваемость ВМК была наибольшей в группе 65-69 лет (1,36 случая на 1000 населения), наименьшим данный показатель был в возрасте 25-29 лет (0,04). Среди женщин показатель заболеваемости ВМК был наибольшим в

возрасте старше 80 лет (0,69 случая на 10000 населения), наименьшим – в группе 25-29 лет (0).

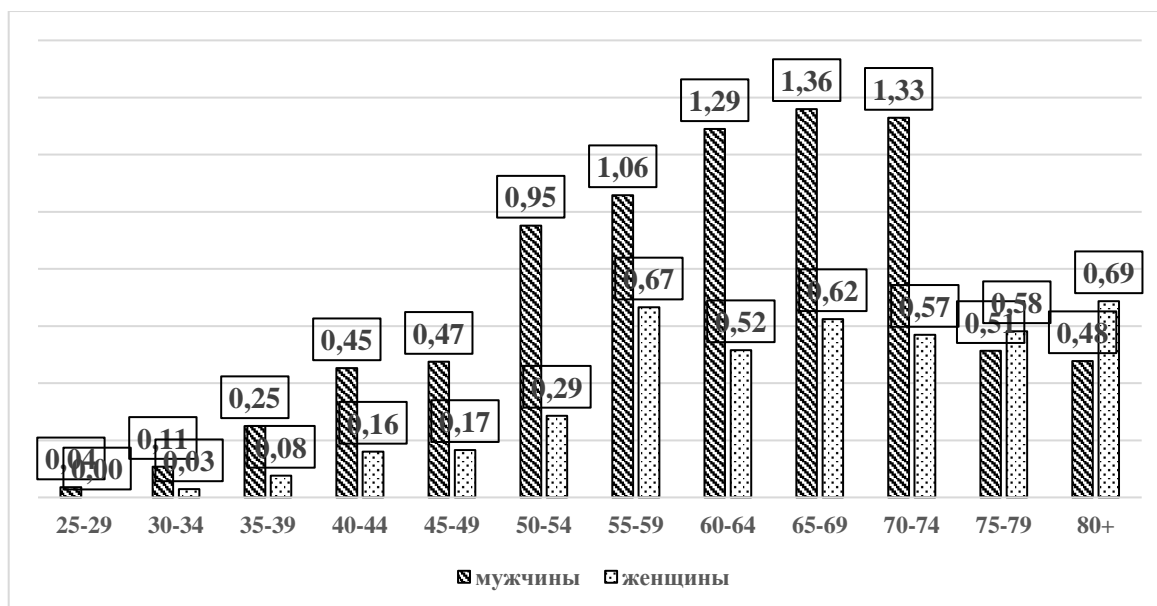


Рисунок 3.1.2.4. Заболеваемость внутримозговыми кровоизлияниями в зависимости от пола (случаев на 1000 населения в год)

Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель смертности при ВМК составил 0,21 (0,17-0,25) случая на 1000 населения в год (табл. 3.1.2.1). Смертность при ВМК среди мужчин была статистически значимо выше, чем среди женщин (0,32 (0,24-0,40) против 0,14 (0,10-0,18) соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3.1.2.5).

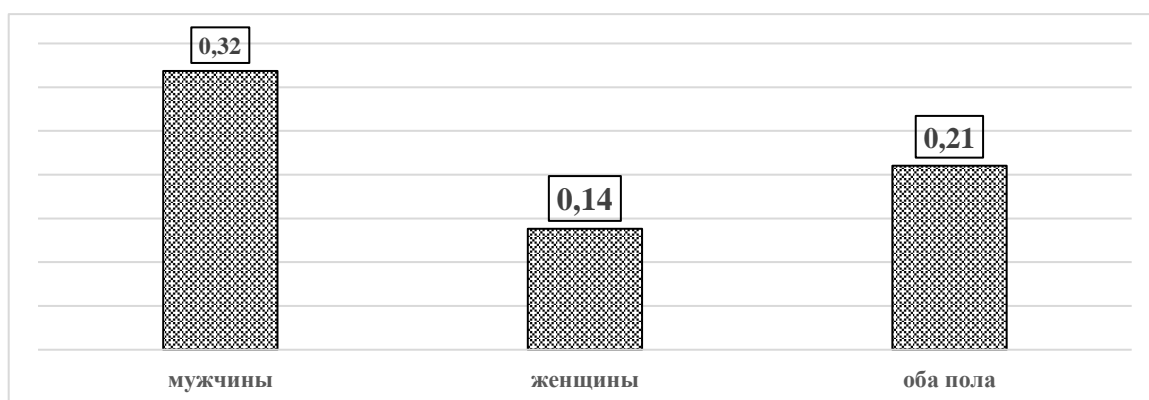


Рисунок 3.1.2.5. Смертность при внутримозговых кровоизлияниях (стандартизованные показатели)

Смертность при ВМК за 2015-2017 гг. в возрастных группах представлена на рис. 3.1.2.6. Смертность при ВМК была наибольшей в возрастной группе 65-69 лет

(0,24 случая на 1000 населения), наименьшим данный показатель был в группе 25-34 лет (0,01 случая на 1000 населения).

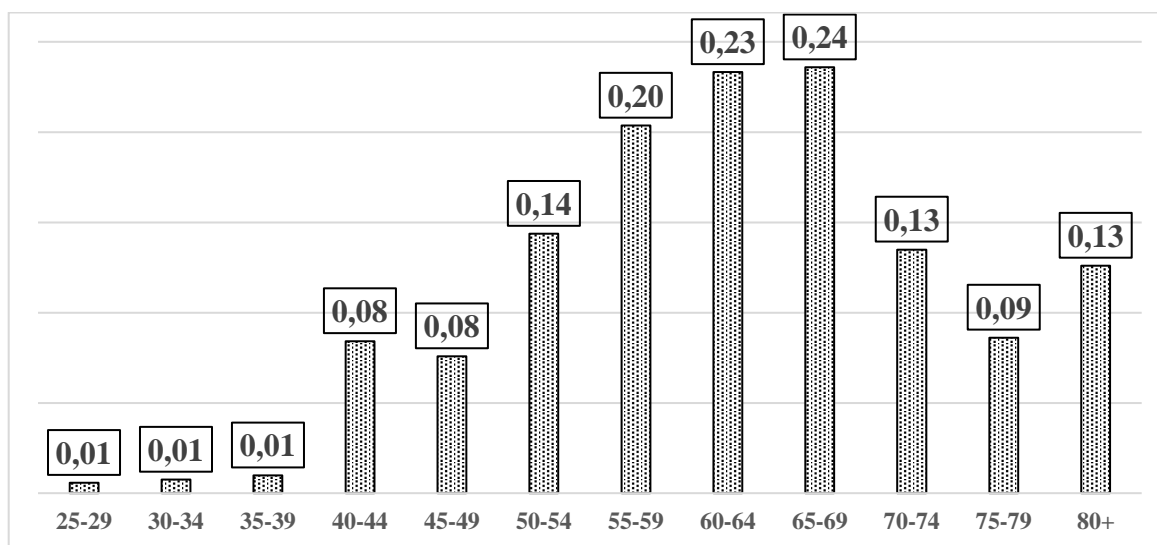


Рисунок. 3.1.2.6. Смертность при внутримозговых кровоизлияниях (случаев на 1000 населения в год)

Показатели смертности при ВМК за период 2015-2017 гг. среди мужчин были наибольшими в группе 60-64 лет и составили 0,47 случая на 1000 населения, наименьшими в группе 25-29 лет (0,01 случая). Смертность при ВМК среди женщин была наибольшей в группе 55-59 лет (0,19 случаев), наименьшей в группе 25-29 лет (0) (рис. 3.1.2.7).

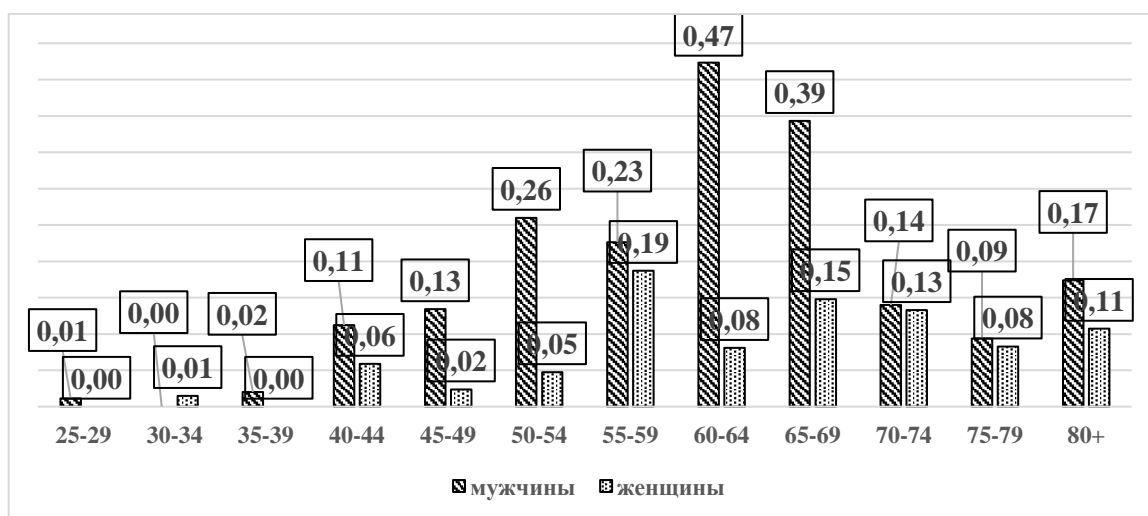


Рисунок. 3.1.2.7. Смертность при внутримозговых кровоизлияниях в зависимости от пола (случаев на 1000 населения в год)

Летальность при ВМК составила 22,8% (n=101). Летальность при ВМК среди мужчин (24,8% (n = 61)) и среди женщин (20,4% (n = 40)) не имела статистически значимых различий ($p = 0,275$; $\chi^2 = 0,192$; $df = 1$) (табл. 3.1.1.6).

3.1.3. Заболеваемость, смертность и летальность при субарахноидальных кровоизлияниях

Возраст пациентов с САК составил 54,0 [44,0; 63,0] лет. Статистически значимых различий в возрасте между мужчинами и женщинами не установлено: 51,5 [46,0; 60,0] лет и 57,0 [42,0; 65,0] лет соответственно (рис. 3.1.3.1) ($p = 0,159$) (U-критерий Манна-Уитни).

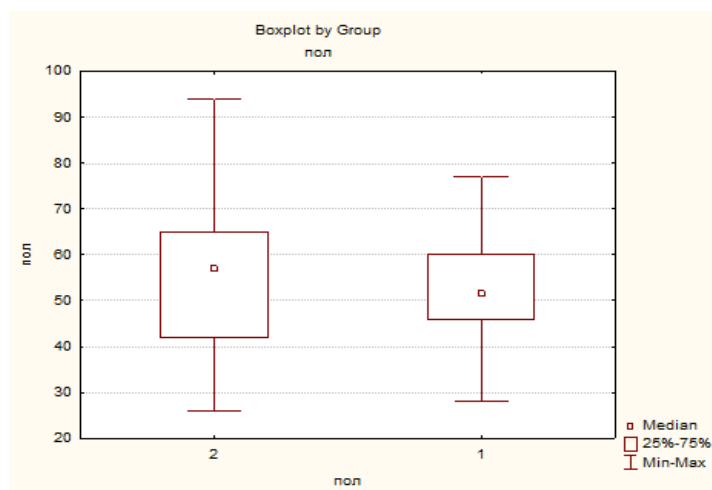


Рисунок 3.1.3.1. Возраст пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями (1 – мужчины, 2 – женщины)

Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель заболеваемости САК составил 0,29 (0,24-0,34) случая на 1000 населения в год (табл. 3.1.3.1).

Стандартизованная по возрасту (евростандарт) заболеваемость САК была выше у женщин (0,33 (0,26-0,39)), чем у мужчин (0,23 (0,17-0,29)), но различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$) (рис. 3.1.3.2).

Стандартизованная по возрасту (евростандарт) заболеваемость первичными инсультами в группе САК составила 0,23 (0,19-0,27) случаев на 1000 населения в год (таб. 3.1.3.1). Заболеваемость первичными инсультами среди мужчин составила 0,18 (0,12-0,23), среди женщин – 0,26 (0,20-0,31) случаев на 1000 населения в год ($p > 0,05$) (табл. 3.1.3.1).

Таблица 3.1.3.1

Эпидемиологические показатели субарахноидальных кровоизлияний в популяции 25 ≥ лет* (случаев на 1000 населения в год)

	Общая группа		Мужчины		Женщины	
		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Заболеваемость первичным и повторным инсультом	0,29	0,24-0,34	0,23	0,17-0,29	0,33	0,26-0,39
Заболеваемость первичным инсультом	0,23	0,19-0,27	0,18	0,12-0,23	0,26	0,20-0,31
Заболеваемость повторным инсультом	0,06	0,04-0,09	0,05	0,02-0,08	0,07	0,04-0,10
Смертность	0,12	0,09-0,15	0,10	0,05-0,14	0,13	0,09-0,17

*стандартизованные по возрасту показатели (евростандарт)

Стандартизованная по возрасту (евростандарт) заболеваемость повторными инсультами в группе САК составила 0,06 (0,04-0,09) случая на 1000 населения в год (таб. 3.1.3.1). Данный показатель был выше среди мужчин – 0,05 (0,02-0,08), по сравнению с женщинами – 0,07 (0,04-0,10) случаев на 1000 населения в год, но различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$) (табл. 3.1.3.1).



Рисунок. 3.1.3.2. Заболеваемость субарахноидальными кровоизлияниями

Заболеваемость САК за 2015-2017 гг. в возрастных группах представлена на рис. 3.1.3.3. Наиболее высокие показатели заболеваемости САК были установлены для возрастной группы 50-54 лет (0,34 случаев на 1000 населения в год). Наиболее

низкие показатели заболеваемости САК зафиксированы для возрастной группы 25-29 лет (0,02 случая в год) (рис. 3.1.1.3).

На рис. 3.1.3.4. представлена заболеваемость САК у мужчин и женщин в возрастных группах. Как следует из рис. 3.1.3.4. заболеваемость САК была выше среди женщин во всех возрастных группах, за исключением группы 45-54 лет.

Среди мужчин стандартизованный показатель заболеваемости САК составил 0,23 (0,17-0,29) случая на 1000 населения в год (табл. 3.1.3.1). Заболеваемость САК была наибольшей в возрастной группе 50-54 лет (0,41 случаев на 1000 населения), наиболее низкая заболеваемость была в возрастной группе 25-29 лет (0,01 случаев на 1000 населения), в возрастной группе 80 и более лет не было зарегистрировано случаев САК (рис. 3.1.3.4).

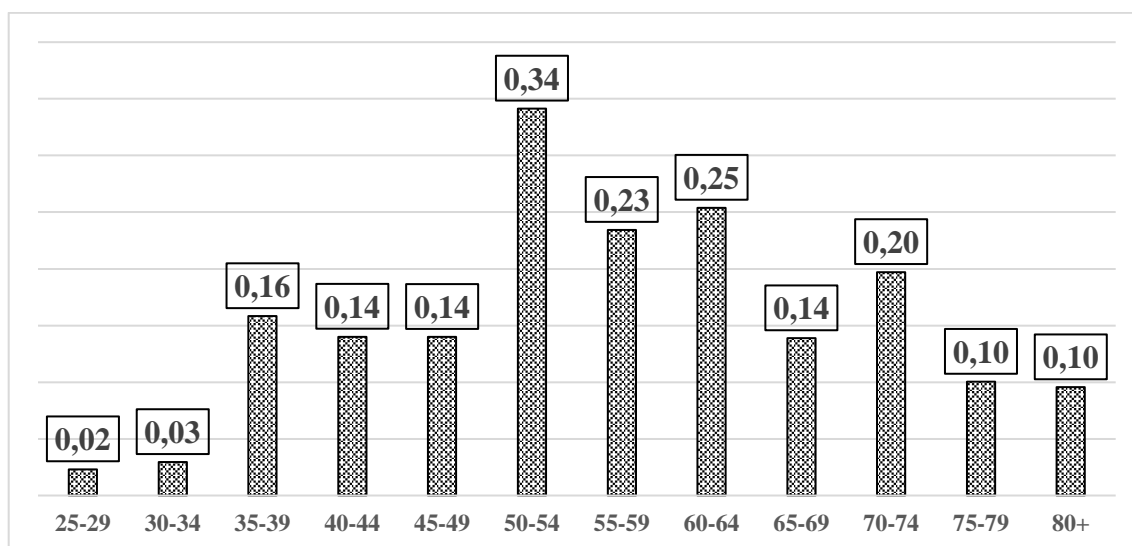


Рисунок 3.1.3.3. Заболеваемость субарахноидальными кровоизлияниями в возрастных группах (случаев на 1000 населения)

Среди женщин стандартизованный показатель заболеваемости САК составил 0,33 (0,26-0,33) случая на 1000 населения в год (табл. 3.1.3.1). Заболеваемость САК была наибольшей в возрастной группе 50-54 лет (0,29 случаев на 1000 населения), наиболее низкая заболеваемость была в возрастной группе 25-29 лет (0,03 случаев на 1000 населения) (рис. 3.1.3.4).

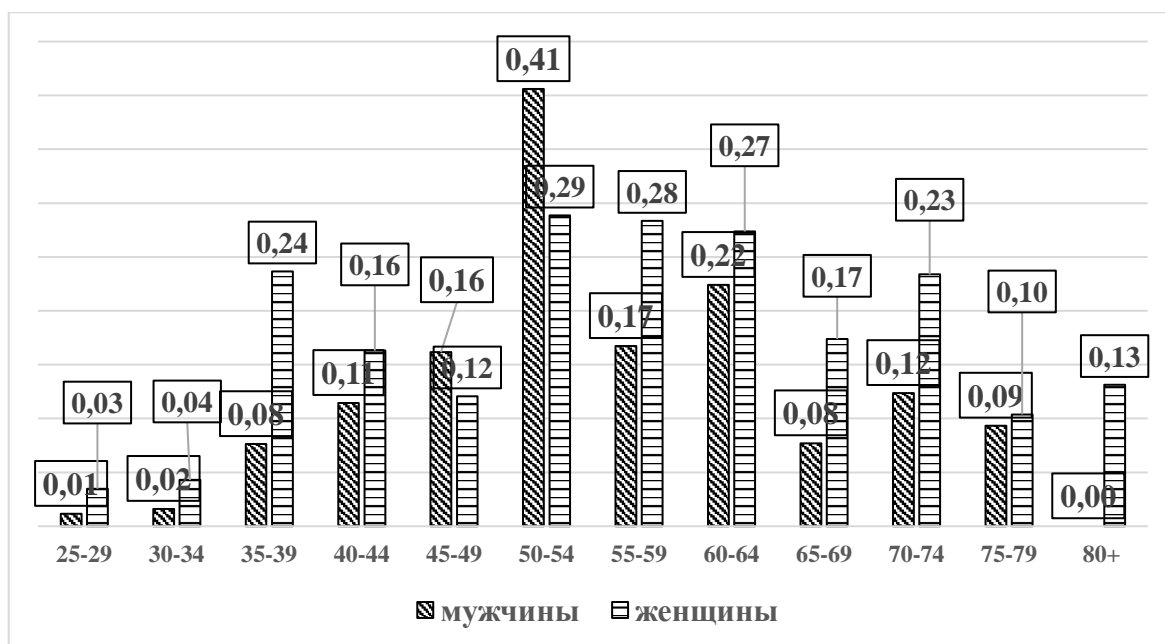


Рисунок 3.1.3.4. Заболеваемость субарахноидальными кровоизлияниями в зависимости от пола (случаев на 1000 населения)

Стандартизованный по возрасту показатель смертности при САК составил 0,12 (0,09-0,15) случая на 1000 населения в год (табл. 3.1.3.1). Смертность при САК не имела значимых различий между мужчинами и женщинами: 0,10 (0,05-0,14) против 0,13 (0,09-0,17) соответственно ($p > 0,05$) (рис. 3.1.1.5).

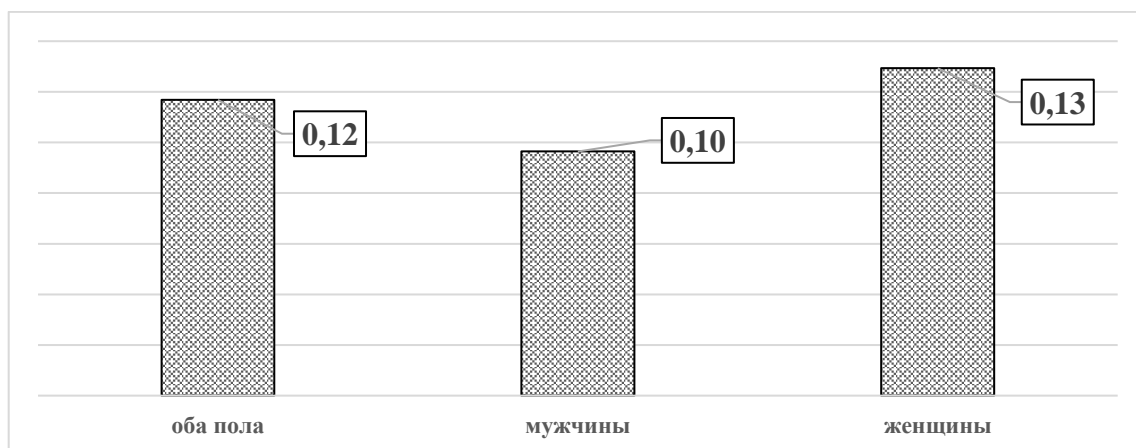


Рисунок 3.1.3.5. Смертность при субарахноидальных кровоизлияниях (случаев на 1000 населения)

Смертность при САК была наибольшей в возрастной группе 50-59 лет (0,15 случаев на 1000 населения в год). Наиболее низкие показатели были в возрастной группе 25-29 лет (0,01 случаев на 1000 населения в год) (рис. 3.1.3.6).

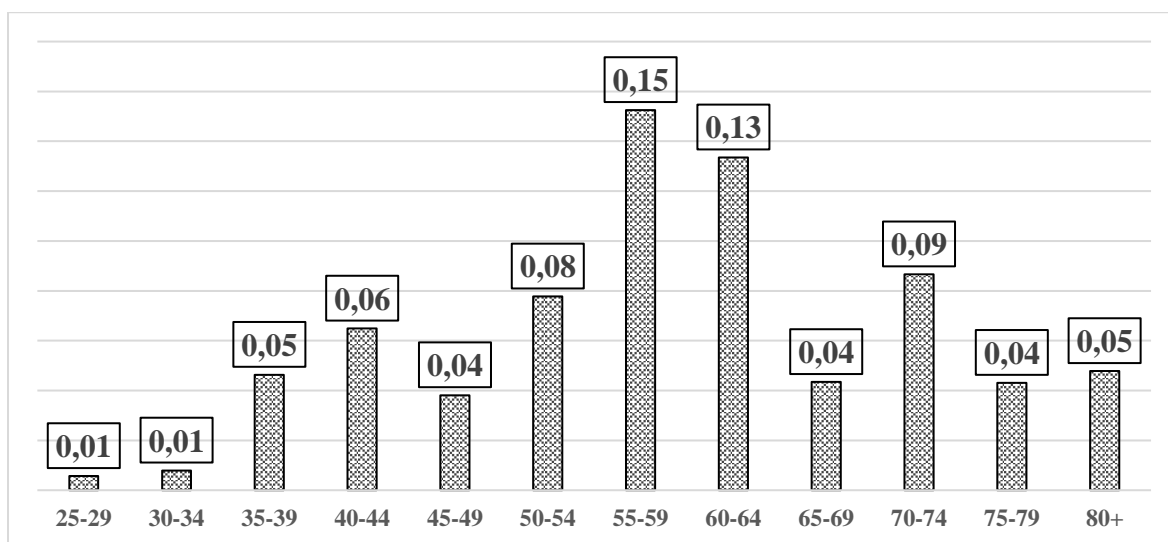


Рисунок 3.1.3.6. Смертность при субарахноидальных кровоизлияниях в зависимости от возраста (случаев на 1000 населения)

Среди мужчин смертность при САК была наибольшей в возрастной группе 60-64 лет (0,13 случая на 1000 населения в год), наименьшей в возрастной группе $75 \geq$ лет (0). Среди женщин смертность при САК была наибольшей в возрастной группе 55-59 лет (0,20 случаев в год на 1000 населения), смертности при САК в возрастной группе 25-34 года и $75 \geq$ лет не зарегистрировано (рис. 3.1.3.7).

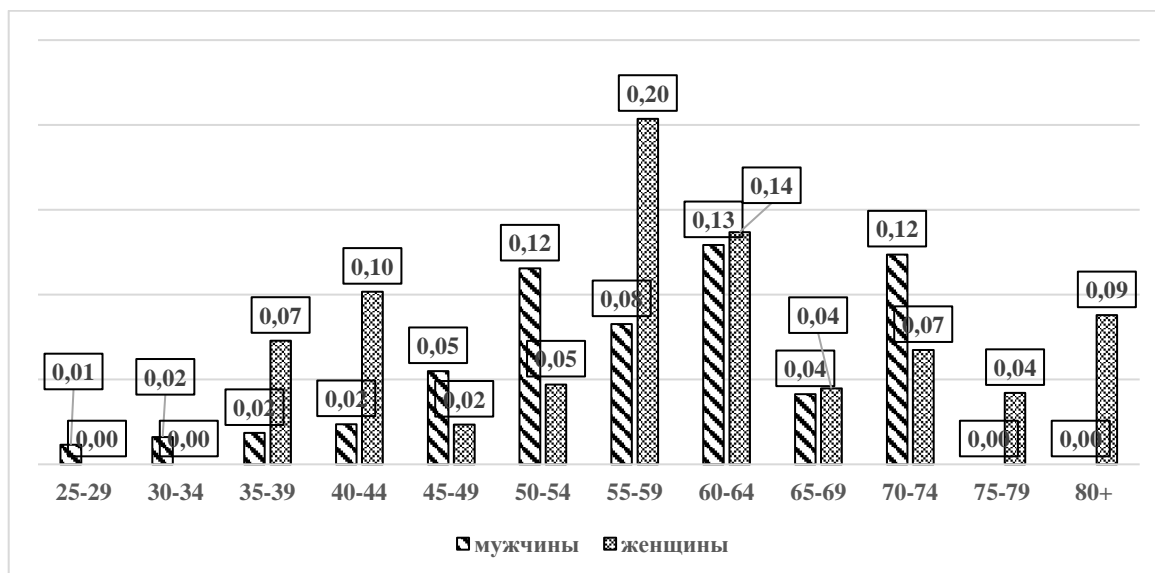


Рисунок 3.1.3.7. Смертность при субарахноидальных кровоизлияниях в возрастных группах (случаев на 1000 населения)

Летальность при САК составила 39,9% ($n = 59$) (таб. 3.1.1.7). Летальность при САК у мужчин составила 40,0% ($n = 20$), у женщин – 39,8% ($n = 39$) ($p = 0,981$; $\chi^2 = 0,001$; $df = 1$) (табл. 3.1.1.7).

3.1.4. Заболеваемость, смертность и летальность при ишемическом инсульте

Средний возраст пациентов с ИИ составил $66,1 \pm 12,5$ лет. Средний возраст пациентов мужского пола был меньше и составил $62,8 \pm 11,6$ лет; пациентов женского пола – $70,3 \pm 12,2$ лет ($p < 0,0001$) (U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 3.1.4.1

Эпидемиологические показатели ишемического инсульта в популяции $25 \geq$ лет* (случаев на 1000 населения в год)

	общая группа		мужчины		женщины	
		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Заболеваемость первичным и повторным инсультом	3,84	3,66-4,02	5,63	5,27-5,98	2,71	2,52-2,91
Заболеваемость первичным инсультом	2,63	2,48-2,78	3,70	3,42-3,99	1,92	1,76-2,08
Заболеваемость повторным инсультом	1,21	1,11-1,31	1,93	1,71-2,14	0,79	0,69-0,90
Смертность	0,43	0,37-0,49	0,56	0,44-0,68	0,35	0,28-0,42

*стандартизованные по возрасту показатели (евростандарт)

Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель заболеваемости ИИ в популяции г. Якутска составил 3,84 (3,66-4,02) случая на 1000 населения. Заболеваемость ИИ была статистически значимо выше среди мужчин (5,63 (5,27-5,98)) по сравнению с женщинами (2,71 (2,52-2,91) случая на 1000 населения в год ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.4.1).

Смертность при ИИ составила 0,43 (0,37-0,49) случая на 1000 населения в год. Смертность при ИИ среди мужчин (0,56) (0,44-0,68) случая на 1000 населения была статистически значимо выше, чем среди женщин – 0,35 (0,28-0,42) случая на 1000 населения ($p < 0,05$).

Стандартизованный показатель заболеваемости повторным инсультом в группе ИИ составил 1,21 (1,11-1,31) случая на 1000 населения в год. Данный

показатель был статистически значимо выше среди мужчин (1,93 (1,71-2,14)) по сравнению с женщинами (0,79 (0,69-0,90)) год ($p < 0,05$) (табл. 3.1.4.1).

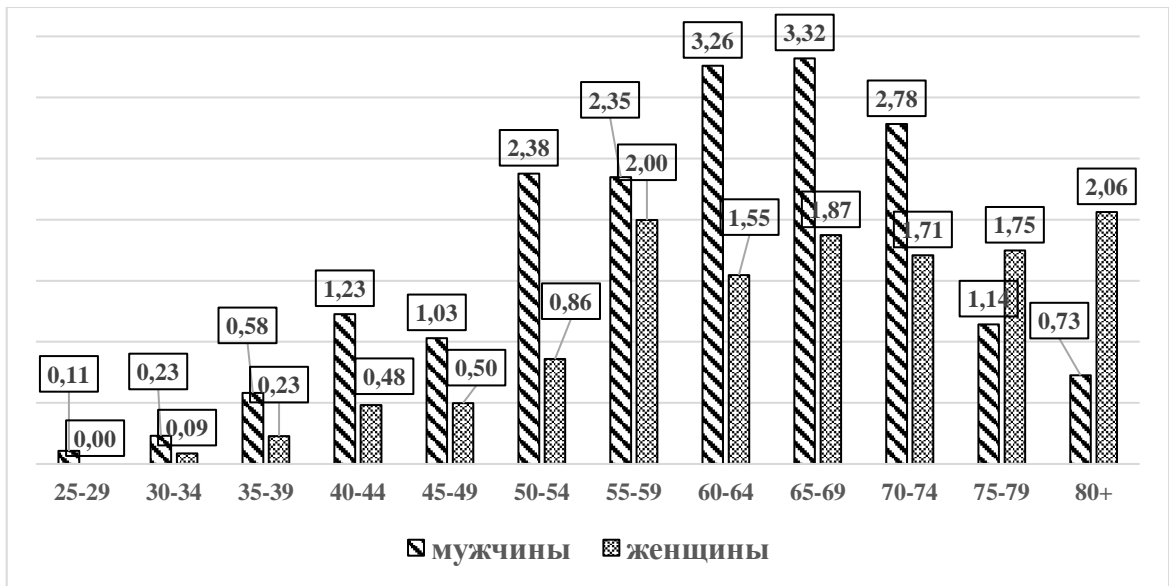


Рисунок 3.1.4.1. Заболеваемость ишемическими инсультами в зависимости от возраста

На рис. 3.1.4.1. представлены показатели заболеваемости ИИ за период 2015-2017 гг. в зависимости от возраста. Как следует из диаграммы, заболеваемость ИИ среди мужчин по сравнению с женщинами была выше во всех возрастных группах, за исключением группы 75 лет и старше. Среди мужчин наибольшим данный показатель был в возрасте 65-69 лет (3,32 случая на 1000 населения), наименьшим – в возрасте 25-29 лет (0,11). Среди женщин заболеваемость ИИ была наибольшей в возрасте $80 \geq$ лет, наименьшим данный показатель был в возрасте 25-29 лет (0).

Летальность при ИИ составила 10,3% ($n = 177$) (табл. 3.1.1.7). Летальность при ИИ была статистически значимо меньше у мужчин по сравнению с женщинами: 8,6% против 12,4% соответственно ($p = 0,011$; $\chi^2 = 6,463$; ОШ = 0,669 (0,489-0,913)).

Таким образом, в 2015-2017 гг. в популяции г. Якутска в возрасте $25 \geq$ лет в общей структуре инсульта ГИ составляет 25,3%. В структуре геморрагического инсульта ВМК составляют 75,6%, САК – 24,4%. Соотношение количества случаев ГИ к ИИ составляет 1 : 2,9, то есть каждый четвертый инсульт является геморрагическим.

Стандартизованная по возрасту (по европейскому стандарту) заболеваемость всеми типами инсульта составила 5,03 (4,88-5,29) случаев в год на 1000 населения. Заболеваемость инсультом среди мужчин была статистически значимо выше по сравнению с женщинами: 7,18 (6,79-7,58) случаев против 3,73 (3,50-3,95) случая на 1000 населения в год ($p < 0,05$). Заболеваемость инсультом увеличивалась с возрастом, наиболее высокие показатели были характерны для лиц 80 и старше лет (24,58 случаев на 1000 населения в год), наиболее низкие показатели – в возрастной группе 25-29 лет (0,08 случаев на 1000 населения).

Доля повторных инсультов в общей структуре инсультов составила 29%. Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель заболеваемости повторными инсультами составил 1,50 (1,38-1,61) случаев на 1000 населения. Заболеваемость повторным инсультом среди мужчин была выше, чем среди женщин: 2,31 (2,08-2,54) против 1,01 (0,89-1,12) случаев на 1000 населения в год ($p < 0,05$).

Смертность при всех типах инсульта составила 0,76 (0,68-0,84) случая на 1000 населения в год. Смертность от инсульта была выше среди мужчин по сравнению с женщинами: 0,98 (0,83-1,13) против 0,62 (0,52-0,71) случая на 1000 населения в год ($p < 0,05$). Смертность от инсульта была выше у мужчин по сравнению с женщинами во всех возрастных группах, за исключением возрастной группы 80 и более лет.

Заболеваемость ВМК составила 0,94 (0,85-1,02) случаев на 1000 населения в год, смертность при ВМК составила 0,21 (0,17-0,25) случая в год. Заболеваемость ВМК и смертность при ВМК были выше среди мужчин по сравнению с женщинами (1,29 (1,13-1,45) против 0,68 (0,59-0,78) ($p < 0,05$) и 0,32 (0,24-0,40) против 0,14 (0,10-0,18) ($p < 0,05$) соответственно).

Заболеваемость САК составила 0,29 (0,24-0,34) случая в год, смертность при САК составила 0,12 (0,09-0,15) случая в год. Заболеваемость САК составила среди мужчин 0,23 (0,17-0,29) случая в год, среди женщин 0,33 (0,26-0,39) случая в год на 1000 населения ($p > 0,05$). Смертность при САК составила 0,10 (0,05-0,14) случая в год среди мужчин, среди женщин 0,13 (0,09-0,17) ($p > 0,05$).

3.1.5. Эпидемиология инсульта в популяции 25-64 лет

В популяции г. Якутска 25-64 лет (трудоспособного возраста) стандартизованный по Евростандарту показатель заболеваемости инсультом составил 2,60 (2,45-2,75) случая на 1000 населения в год (табл. 3.1.5.1).

Заболеваемость инсультом среди мужчин трудоспособного возраста была статистически значимо выше, чем среди женщин данной возрастной группы: 4,04 (3,75-4,32) против 1,52 (1,37-1,67) случая на 1000 населения в год ($p < 0,05$) (табл. 3.1.5.1).

Стандартизованный по евростандарту показатель заболеваемости первичным инсультом среди трудоспособного населения г. Якутска составил 1,88 (1,75-2,01) случая на 1000 населения (табл. 3.1.5.1). Заболеваемость первичным инсультом была статистически значимо выше среди мужчин (2,92 (2,67-3,16)) по сравнению с женщинами (1,10 (0,98-1,23)) случая на 1000 населения в год ($p < 0,05$) (таб. 3.1.5.1). Стандартизованный по евростандарту показатель заболеваемости повторным инсультом в популяции трудоспособного возраста г. Якутска составил 0,72 (0,64-0,80) случая на 1000 населения в год. Заболеваемость повторным инсультом была статистически значимо выше среди мужчин по сравнению с женщинами: 1,12 (0,97-1,27) против 0,42 (0,34-0,50) случая на 1000 населения ($p < 0,05$) (табл. 3.1.5.1).

Стандартизованный по евростандарту показатель смертности от инсульта среди трудоспособного населения г. Якутска составил 0,35 (0,30-0,41) случая на 1000 населения в год (таб. 3.1.5.1). Смертность от инсульта среди мужчин – 0,49 (0,39-0,59) была статистически значимо выше, чем среди женщин – 0,25 (0,19-0,31) случая на 1000 населения ($p < 0,05$) (табл. 3.1.5.1).

Стандартизованный показатель заболеваемости ВМК (евростандарт) среди трудоспособного населения г. Якутска составил 0,58 (0,51-0,65) случая на 1000 населения (таб. 3.1.5.1). Среди мужчин данный показатель составил 0,87 (0,74-1,00) и был статистически значимо выше, чем среди женщин 0,36 (0,28-0,43) случая на 1000 населения в год ($p < 0,05$) (табл. 3.1.5.1).

Таблица 3.1.5.1

Эпидемиологические показатели инсульта в популяции трудоспособного
возраста (25-64 года)* (случаев на 1000 населения в год)

	Все типы инсульта		Ишемический инсульт		Внутричерепные кровоизлияния		Субарахноидальные кровоизлияния	
Общая группа								
		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Заболеваемость первич. и повтор. инсультом	2,60	2,45-2,75	1,76	1,63-1,88	0,58	0,51-0,65	0,25	0,20-0,30
Заболеваемость первичным инсультом	1,88	1,75-2,01	1,24	1,14-1,34	0,44	0,37-0,50	0,20	0,16-0,24
Заболеваемость повторным инсультом	0,72	0,64-0,80	0,52	0,45-0,59	0,15	0,11-0,18	0,05	0,03-0,07
Смертность	0,35	0,30-0,41	0,11	0,08-0,14	0,14	0,11-0,18	0,10	0,07-0,13
Мужчины								
Заболеваемость первич. и повтор. инсультом	4,04	3,75-4,32	2,93	2,69-3,18	0,87	0,74-1,00	0,22	0,16-0,29
Заболеваемость первичным инсультом	2,92	2,67-3,16	2,10	1,89-2,30	0,63	0,52-0,74	0,17	0,12-0,23
Заболеваемость повторным инсультом	1,12	0,97-1,27	0,83	0,70-0,97	0,24	0,17-0,31	0,05	0,02-0,08
Смертность	0,49	0,39-0,59	0,18	0,11-0,24	0,23	0,16-0,30	0,08	0,04-0,12
Женщины								
Заболеваемость первич. и повтор. инсультом	1,52	1,37-1,67	0,89	0,77-1,01	0,36	0,28-0,43	0,27	0,21-0,34
Заболеваемость первичным инсультом	1,10	0,98-1,23	0,60	0,51-0,70	0,28	0,22-0,35	0,22	0,16-0,27
Заболеваемость повторным инсультом	0,42	0,34-0,50	0,29	0,22-0,35	0,07	0,04-0,11	0,06	0,03-0,09
Смертность	0,25	0,19-0,31	0,06	0,03-0,09	0,08	0,04-0,11	0,11	0,07-0,15

*стандартизованные по возрасту показатели (евростандарт)

Стандартизованный по возрасту показатель смертности при ВМК в популяции 25-64 лет составил 0,14 (0,11-0,18) случая на 1000 населения (таб. 3.1.5.1). Смертность при ВМК среди мужчин составила 0,23 (0,16-0,30) и была статистически значимо выше по сравнению с женщинами (0,08 (0,04-0,11)) случая на 10000 населения ($p < 0,05$) (рис. 3.1.5.1).

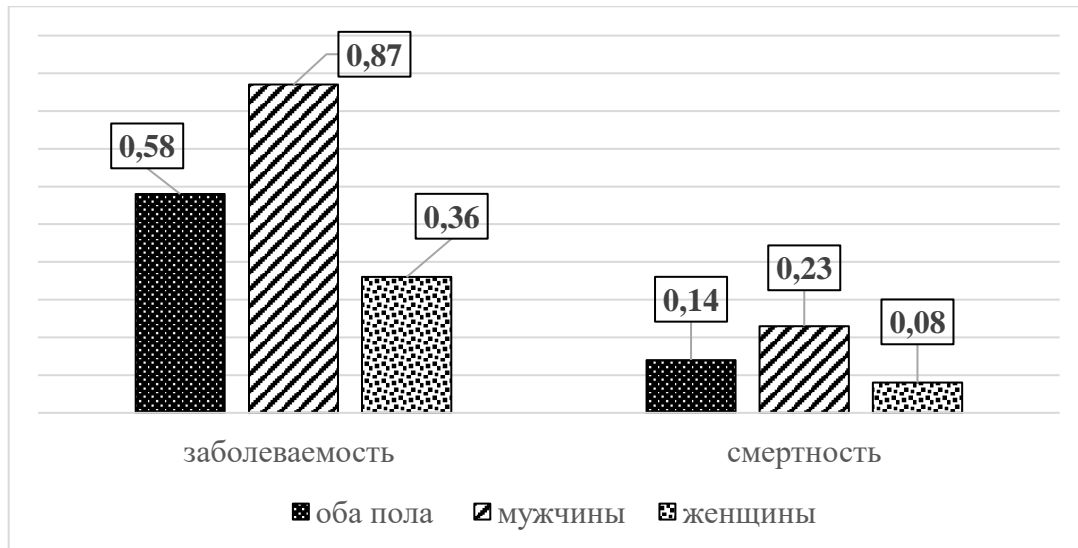


Рисунок. 3.1.5.1. Заболеваемость и смертность при внутримозговых кровоизлияниях в популяции 25-64 лет (случаев на 1000 населения в год)

В популяции г. Якутска 25-64 лет стандартизованный по евростандарту показатель заболеваемости САК составил 0,25 (0,20-0,30) случая на 1000 населения. Заболеваемость САК среди мужчин составила 0,22 (0,16-0,29) и была статистически незначимо меньше, чем среди женщин – 0,27 (0,21-0,34) случая на 1000 населения ($p > 0,05$) (табл. 3.1.5.1).

Стандартизованный по возрасту показатель смертности при САК составил 0,10 (0,07-0,13) случая на 1000 населения (табл. 3.1.5.1). Смертность при САК была выше у женщин – 0,11 (0,07-0,15) по сравнению с мужчинами – 0,08 (0,04-0,12) (рис. 3.1.5.2), но различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

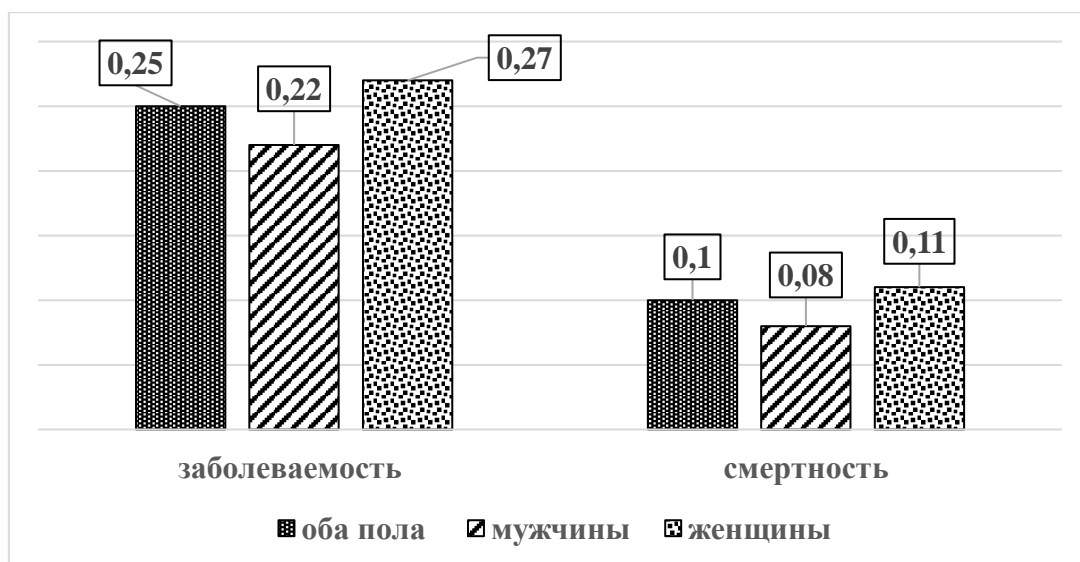


Рисунок 3.1.5.2. Заболеваемость и смертность при субарахноидальных кровоизлияниях в популяции 25-64 лет (случаев на 1000 населения в год)

В популяции г. Якутска среди трудоспособного населения 25-64 лет стандартизованный по Евростандарту показатель заболеваемости ИИ составил 1,76 (1,63-1,88) случая на 1000 населения (табл. 3.1.5.1).

Стандартизованный показатель заболеваемости ИИ был выше у мужчин трудоспособного возраста по сравнению с женщинами (2,93 (2,69-3,18) против 0,89 (0,77-1,00)) случая на 1000 населения соответственно (таб. 3.1.5.1). Смертность при ИИ среди трудоспособного населения составила 0,11 (0,08-0,14) случая на 1000 населения в год. Смертность при ИИ была выше среди мужчин по сравнению с женщинами: 0,18 (0,11-0,24) против 0,06 (0,03-0,09) случая на 1000 населения ($p < 0,05$) (табл. 3.1.1.5).

Таким образом, заболеваемость инсультом среди трудоспособного населения (25-64 лет) составила 2,60 (2,45-2,75) случая на 1000 населения в год. Смертность от инсульта среди трудоспособного населения составила 0,35 (0,30-0,41) случая в год на 1000 населения. Заболеваемость инсультом среди мужчин трудоспособного возраста была статистически значимо выше, чем среди женщин трудоспособного возраста (4,04 (3,75-4,32) против 1,52 (1,37-1,67) случаев на 1000 населения в год ($p < 0,05$)). Смертность от инсульта среди мужчин данной возрастной группы была

также статистически значимо выше, чем среди женщин (0,49 (0,39-0,59) против 0,25 (0,19-0,31) ($p < 0,05$).

Заболеваемость ВМК среди трудоспособного населения составила 0,58 (0,51-0,65) на 1000 населения, смертность при данной патологии составила 0,14 (0,11-0,18) случаев на 1000 населения в год. Заболеваемость и смертность при ВМК среди мужчин трудоспособного возраста была статистически значимо выше по сравнению с женщинами (0,87 (0,74-1,00) против 0,36 (0,28-0,43) ($p < 0,05$) и 0,23 (0,16-0,30) против 0,08 (0,04-0,11) ($p < 0,05$) соответственно.

Заболеваемость САК среди трудоспособного населения составила 0,25 (0,20-0,30) случаев в год на 1000 населения. Смертность при САК составила 0,10 (0,07-0,13) случаев на 1000 населения в год. Заболеваемость САК среди мужчин и женщин трудоспособного возраста (0,22 (0,16-0,29) против 0,27 (0,21-0,34) ($p > 0,05$), смертность при САК (0,08 (0,04-0,12) против 0,11 (0,07-0,15) ($p > 0,05$) не имели статистически значимых различий в зависимости от пола.

Таблица 3.1.1.7

Заболееваемость первичными и повторными инсультами в популяции 25 ≥ лет (случаев на 1000 населения в год)*

Население, п	Все типы			ИИ			ВМК			САК			НИ		
	общая группа	мужч ины	женщ ины	общая группа	мужч ины	женщ ины	общая группа	мужч ины	женщ ины	общая группа	мужч ины	женщ ины	общая группа	мужч ины	женщ ины
25-29	0,08	0,10	0,05	0,02	0,03	0,00	0,03	0,05	0,00	0,03	0,02	0,05	0,00	0,00	0,00
30-34	0,27	0,32	0,21	0,13	0,15	0,11	0,10	0,15	0,04	0,04	0,02	0,06	0,00	0,00	0,00
35-39	0,74	0,91	0,58	0,28	0,44	0,13	0,23	0,36	0,10	0,23	0,11	0,34	0,00	0,00	0,00
40-44	1,31	1,94	0,75	0,69	1,13	0,29	0,43	0,65	0,23	0,20	0,16	0,23	0,00	0,00	0,00
45-49	2,01	2,88	1,24	1,36	1,96	0,82	0,45	0,69	0,24	0,20	0,23	0,17	0,00	0,00	0,00
50-54	4,11	6,64	2,01	2,79	4,72	1,19	0,84	1,35	0,41	0,48	0,57	0,41	0,00	0,00	0,00
55-59	5,44	8,51	3,20	3,65	6,43	1,62	1,37	1,75	1,10	0,40	0,28	0,48	0,02	0,05	0,00
60-64	9,08	14,68	5,52	6,89	11,55	3,93	1,63	2,56	1,03	0,51	0,44	0,56	0,05	0,12	0,00
65-69	12,80	19,34	9,10	10,20	15,80	7,04	2,21	3,35	1,57	0,35	0,19	0,43	0,03	0,00	0,05
70-74	16,14	22,32	13,03	12,70	17,41	10,34	2,76	4,46	1,91	0,67	0,45	0,79	0,00	0,00	0,00
75-79	19,45	23,81	17,48	16,15	20,80	14,05	2,80	2,54	2,91	0,50	0,46	0,52	0,00	0,00	0,00
80 ≥	24,58	26,88	23,72	20,77	23,89	19,60	3,16	2,39	3,45	0,49	0,00	0,67	0,16	0,60	0,00

*нестандартизованные показатели

Таблица 3.1.1.8

Заболеваемость первичными инсультами в популяции 25 ≥ лет (случаев на 1000 населения в год)*

Население, п	Все типы			Ишемический инсульт			Внутричерепные кровоизлияния			Субарахноидальные кровоизлияния			Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние		
	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины
25-29	0,08	0,08	0,05	0,02	0,02	0,00	0,03	0,03	0,00	0,03	0,03	0,05	0,00	0,00	0,00
30-34	0,27	0,19	0,17	0,13	0,11	0,11	0,10	0,05	0,02	0,04	0,03	0,04	0,00	0,00	0,00
35-39	0,74	0,63	0,42	0,28	0,24	0,08	0,23	0,20	0,08	0,23	0,19	0,26	0,00	0,00	0,00
40-44	1,31	0,95	0,55	0,69	0,49	0,17	0,43	0,31	0,17	0,20	0,15	0,20	0,00	0,00	0,00
45-49	2,01	1,54	0,93	1,36	1,03	0,55	0,45	0,34	0,24	0,20	0,16	0,14	0,00	0,00	0,00
50-54	4,11	2,96	1,67	2,79	1,97	0,99	0,84	0,61	0,34	0,48	0,37	0,34	0,00	0,00	0,00
55-59	5,44	4,00	2,24	3,65	2,67	1,10	1,37	1,02	0,79	0,40	0,30	0,34	0,02	0,02	0,00
60-64	9,08	6,24	3,73	6,89	4,54	2,42	1,63	1,24	0,87	0,51	0,41	0,44	0,05	0,05	0,00
65-69	12,80	8,65	6,28	10,20	6,88	4,98	2,21	1,59	1,08	0,35	0,14	0,16	0,03	0,03	0,05
70-74	16,14	10,46	9,44	12,70	7,55	6,97	2,76	2,24	1,69	0,67	0,67	0,79	0,00	0,00	0,00
75-79	19,45	12,84	11,86	16,15	10,40	9,16	2,80	2,08	2,29	0,50	0,36	0,42	0,00	0,00	0,00
80 ≥	24,58	19,14	19,16	20,77	15,90	15,81	3,16	2,68	2,78	0,49	0,41	0,56	0,16	0,16	0,00

*нестандартизованные показатели

Таблица 3.1.1.9

Заболееваемость повторными инсультами в популяции 25 ≥ лет (случаев на 1000 населения в год)*

население, п	Все типы			Ишемический инсульт			Внутричерепные кровоизлияния			Субарахноидальные кровоизлияния			Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние		
	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины
25-29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30-34	0,07	0,11	0,04	0,02	0,04	0,00	0,04	0,06	0,02	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00
35-39	0,11	0,05	0,16	0,04	0,03	0,05	0,03	0,03	0,03	0,04	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00
40-44	0,37	0,55	0,20	0,20	0,29	0,12	0,12	0,19	0,06	0,05	0,06	0,03	0,00	0,00	0,00
45-49	0,47	0,65	0,31	0,33	0,38	0,27	0,11	0,23	0,00	0,04	0,04	0,03	0,00	0,00	0,00
50-54	1,15	2,13	0,34	0,82	1,56	0,20	0,22	0,41	0,07	0,11	0,16	0,07	0,00	0,00	0,00
55-59	1,43	2,08	0,96	0,98	1,61	0,52	0,36	0,43	0,31	0,10	0,05	0,14	0,00	0,00	0,00
60-64	2,84	4,50	1,79	2,35	3,68	1,51	0,39	0,75	0,16	0,10	0,06	0,12	0,00	0,00	0,00
65-69	4,15	6,51	2,82	3,32	5,55	2,06	0,62	0,86	0,49	0,21	0,10	0,27	0,00	0,00	0,00
70-74	5,68	9,82	3,60	5,16	8,70	3,37	0,52	1,12	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
75-79	6,60	8,78	5,62	5,74	7,63	4,89	0,72	0,92	0,62	0,14	0,23	0,10	0,00	0,00	0,00
80 ≥	5,44	7,77	4,57	4,87	7,77	3,79	0,49	0,00	0,67	0,08	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00

*нестандартизованные показатели

Смертность от инсульта в популяции 25 ≥ лет (случаев на 1000 населения в год)*

население, п	Все типы			Ишемический инсульт			Внутричерепные кровоизлияния			Субарахноидальные кровоизлияния			Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние		
	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины	общая группа	мужчины	женщины
25-29	0,02	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
30-34	0,03	0,04	0,02	0,01	0,02	0,00	0,01	0,00	0,02	0,01	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
35-39	0,08	0,05	0,10	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,00	0,07	0,03	0,10	0,00	0,00	0,00
40-44	0,24	0,23	0,26	0,03	0,03	0,03	0,12	0,16	0,09	0,09	0,03	0,14	0,00	0,00	0,00
45-49	0,25	0,46	0,07	0,09	0,19	0,00	0,11	0,19	0,03	0,05	0,08	0,03	0,00	0,00	0,00
50-54	0,48	0,82	0,20	0,17	0,29	0,07	0,20	0,37	0,07	0,11	0,16	0,07	0,00	0,00	0,00
55-59	0,66	0,61	0,69	0,06	0,09	0,03	0,34	0,38	0,31	0,26	0,14	0,34	0,00	0,00	0,00
60-64	1,41	2,19	0,91	0,68	1,00	0,48	0,46	0,94	0,16	0,27	0,25	0,28	0,00	0,00	0,00
65-69	1,59	2,59	1,03	0,90	1,53	0,54	0,59	0,96	0,38	0,10	0,10	0,11	0,00	0,00	0,00
70-74	2,84	3,57	2,47	2,09	2,68	1,80	0,45	0,45	0,45	0,30	0,45	0,22	0,00	0,00	0,00
75-79	2,30	2,77	2,08	1,72	2,31	1,46	0,43	0,46	0,42	0,14	0,00	0,21	0,00	0,00	0,00
80 ≥	5,19	5,08	5,23	4,14	3,88	4,23	0,65	0,90	0,56	0,32	0,00	0,45	0,08	0,30	0,00

*нестандартизованные показатели

3.2. Этнические особенности эпидемиологии инсульта

3.2.1. Этнические особенности инсульта в популяции г. Якутска

Для изучения этнических особенностей инсульта в популяции г. Якутска проведен сравнительный анализ эпидемиологических показателей между двумя наиболее многочисленными расово-этническими группами. К первой группе отнесли представителей коренных этносов Якутии, принадлежащих к азиатской расе (якуты, эвены, эвенки, юкагиры) ($n = 1129$; 48,8% от общего количества пациентов с инсультом); ко второй группе – представителей европеоидной расы (русские, украинцы, белорусы, поляки, литовцы, немцы и др.) ($n = 1022$, 44,2% от общего количества пациентов с инсультом).

Общее количество пациентов обеих исследуемых групп составило 2151 человек (92,9% от общего количества пациентов с инсультом).

Таблица 3.2.1.

Распространенность первичного и повторного инсульта и летальность в этнических группах в зависимости от пола

	Азиатская раса, n (%)	Европеоидная раса, n (%)	<i>p</i>	χ^2 ; df = 1	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Первичный и повторный инсульт					
Общая группа	1129	1022			
мужчины	615 (54,5)	544 (53,2)	0,563	0,334	
женщины	514 (45,5)	478 (46,8)			
Повторный инсульт					
Общая группа	326	298	0,885	0,021	
мужчины	183 (29,8)	173 (31,8)	0,451	0,567	
женщины	143 (27,8)	125 (26,2)	0,554	0,350	
Летальность (%)					
Общая группа	158 (14,0)	143 (14,0)	0,999	0,000	
мужчины	74 (12,0)	66 (12,1)	0,958	0,003	
женщины	84 (16,3)	77 (16,1)	0,921	0,010	

Доля пациентов мужского пола среди представителей коренного этноса азиатской расы не имела статистически значимых различий по сравнению с данным показателем среди европеоидной расы (54,5% против 53,2%) ($p = 0,563$; $\chi^2 = 0,334$; $df = 1$) (табл. 3.2.1).

Частота повторных инсультов не имела статистически значимых различий между этническими группами ($p = 0,885$; $\chi^2 = 0,021$; $df = 1$). Доля повторных инсультов среди пациентов мужского пола азиатской расы составила 29,8%, среди пациентов европеоидной расы – 31,8% ($p = 0,451$; $\chi^2 = 0,567$; $df = 1$). Между группами пациентов женского пола доля повторных инсультов также не имела статистически значимых различий (27,8% против 26,2% соответственно) ($p = 0,554$; $\chi^2 = 0,350$; $df = 1$) (табл. 3.2.1).

Летальность от инсульта не имела статистически значимых различий между этническими группами: среди пациентов азиатской расы 14,0% ($n = 158$), среди пациентов европеоидной расы – 14,0% ($n = 143$) ($p = 0,999$; $\chi^2 = 0,000$; $df = 1$) (табл. 3.2.1).

Летальность от инсульта у пациентов мужского пола азиатской расы составила 12,0%, у пациентов мужского пола европеоидной расы – 12,1% ($p = 0,958$; $\chi^2 = 0,003$; $df = 1$). Между этническими группами у пациентов женского пола также не установлено значимых различий: 16,3% среди азиатской расы и 16,1% среди европеоидной расы ($p = 0,921$; $\chi^2 = 0,010$; $df = 1$) (табл. 3.2.1).

Распространенность подтипов инсульта среди пациентов коренного этноса азиатской и европеоидной расы представлена в таблице 3.2.2.

Среди пациентов коренного этноса азиатской расы было диагностировано 363 случая ГИ (32,2% от общего количества инсультов в данной этнической группе), в том числе 270 случая ВМК (23,9%) и 93 случая САК (8,2%). Доля случаев ИИ в данной этнической группе составила 67,6% ($n = 763$), доля случаев НИ составила 0,3% ($n = 3$).

Среди пациентов европеоидной расы доля случаев ГИ составила 18,4% ($n = 188$), в том числе ВМК – 141 случай (13,8% от общего количества инсультов данной

этнической группы), САК составили 47 случаев (4,6%). Доля случаев ИИ составила 81,4% (n = 832), доля случаев НИ составила 0,2% (n = 2) (таблица 3.2.2).

В общей структуре инсульта доля ВМК среди коренного этноса азиатской расы была статистически значимо больше по сравнению с европеоидной расой (23,9 % против 13,8 % соответственно) ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 35,532$; $df = 1$; ОШ = 1,964; 95% ДИ: 1,569 - 2,458) (табл. 3.2.2).

Таблица 3.2.2.
Распространенность подтипов инсульта в этнических группах

	Азиатская раса, n (%)	Европеоидная раса, n (%)	<i>p</i>	χ^2 ; $df = 1$	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Все подтипы	1129	1022			
Внутричерепные кровоизлияния	270 (23,9)	141 (13,8)	<0,0001*	35,532	1,964 (1,569-2,458)
Субарахноидальные кровоизлияния	93 (8,2)	47 (4,6)	0,001*	11,671	1,865 (1,297-2,673)
Ишемический инсульт	763 (67,6)	832 (81,4)	<0,0001*	53,507	0,476 (0,399-0,582)
Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние	3 (0,3)	2 (0,2)	1,000**		

*критерий Пирсона

**2-ст. точный критерий Фишера

В общей структуре инсульта доля САК среди коренного этноса азиатской расы была статистически значимо больше по сравнению с европеоидной расой (8,2% против 4,6% соответственно) ($p = 0,01$, $\chi^2 = 11,671$; $df = 1$; ОШ = 1,865; 95% ДИ: 1,297 - 2,673) (табл. 3.2.2).

В общей структуре инсульта доля ИИ среди коренного этноса азиатской расы, напротив, была статистически значимо меньше по сравнению с европеоидной расой (67,6 % против 81,4 % соответственно) ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 53,507$; $df = 1$; ОШ = 0,476; 95% ДИ: 0,399 - 0,582) (табл. 3.2.2).

В общей структуре инсульта доля инсульта, неуточненного как инфаркт или кровоизлияние среди пациентов азиатской и европеоидной рас (0,3% и 0,2% соответственно) не имела статистически значимых различий ($p = 1,000$).

В общей структуре инсульта доля ГИ (с учетом ВМК и САК) среди представителей коренных этносов азиатской расы была статистически значимо выше по сравнению с представителями европеоидной расы (32,2 % против 18,4 % соответственно) ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 53,280$; $df = 1$; ОШ = 2,102; 95% ДИ: 1,718 - 2,572) (рис. 3.2.1).

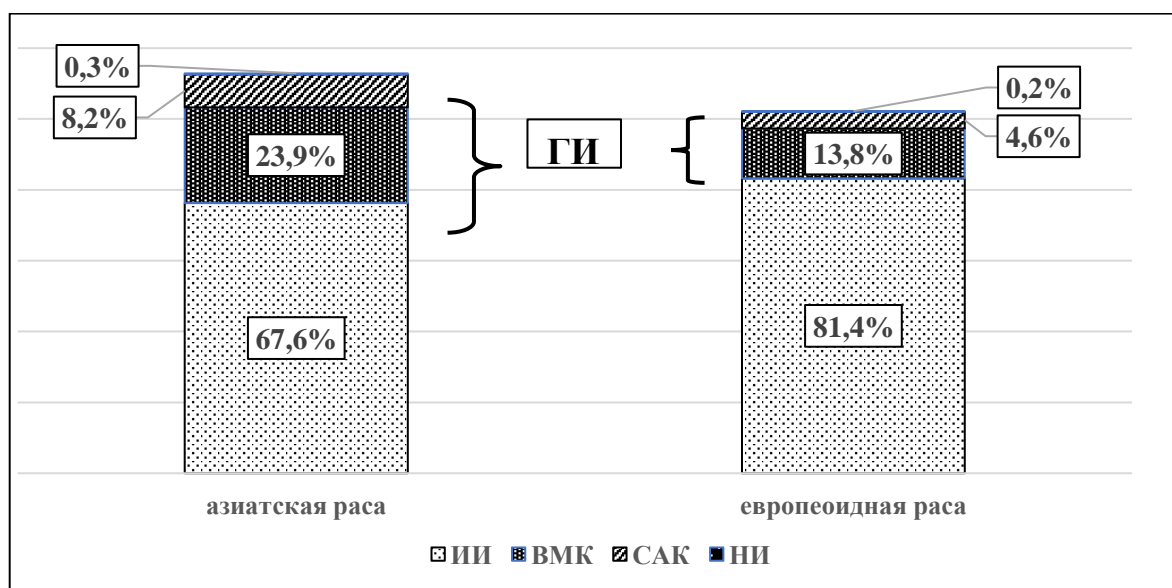


Рисунок 3.2.1. Структура инсульта в этнических группах

В таблице 3.2.3. представлена структура инсульта среди жителей г. Якутска молодого (25-44 лет), среднего (45-59 лет) и пожилого и старческого (60 и > лет) возраста.

Доля ГИ (ВМК и САК) была значимо выше среди представителей коренных этносов азиатской расы Якутии по сравнению с представителями европеоидной расы в группах среднего, пожилого и старческого возраста.

Среди лиц молодого возраста (25-44 лет) доля ГИ среди представителей азиатской расы составила 60,7%, среди представителей европеоидной расы – 44,8% ($p = 0,050$; $\chi^2 = 3,854$; $df = 1$; ОШ = 1,905; 95% ДИ: 0,998-3,637) (таб. 3.2.3.). Среди пациентов азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы

доли ВМК составили 36,4% и 24,1% ($p = 0,106$), САК – 24,3% и 20,7% ($p = 0,599$), ИИ – 39,2% и 55,2% ($p = 0,05$) (табл. 3.2.3).

Среди пациентов среднего возраста (45-59 лет) доля ГИ была статистически значимо выше среди азиатской расы по сравнению с европеоидной расой (40,5% против 21,6% соответственно) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 22,288$; $df = 1$; ОШ = 2,475; 95% ДИ: 1,691-3,625). При этом среди пациентов азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы доля ВМК была статистически значимо выше: 28,9% и 14,1% ($p < 0,001$; $\chi^2 = 17,147$; $df = 1$; ОШ = 2,479; 95% ДИ: 1,600-3,841)). Доля САК не имела статистически значимых различий между этническими группами: 11,6% и 7,5% соответственно ($p = 0,107$). Доля ИИ была статистически значимо меньше среди пациентов азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы: 59,2% против 78,0% ($p < 0,001$; $\chi^2 = 21,491$; $df = 1$; ОШ = 0,408; 95% ДИ: 0,279-0,597) (табл. 3.2.3).

Среди групп пожилого и старческого возраста доля ГИ также была статистически значимо выше среди пациентов азиатской расы по сравнению с пациентами европеоидной расы (24,2% против 15,2%) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 18,286$; $df = 1$; ОШ = 1,778; 95% ДИ: 1,363-2,320) (табл. 3.2.3). Среди пациентов азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы доля ВМК была статистически значимо больше: 19,8% против 12,9% ($p < 0,001$; $\chi^2 = 12,747$; $df = 1$; ОШ = 1,676; 95% ДИ: 1,260-2,229). Также доля САК была статистически значимо больше среди пациентов азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы: 4,4% против 2,3% соответственно ($p = 0,034$; $\chi^2 = 4,471$; $df = 1$; ОШ = 1,893; 95% ДИ: 1,038-3,453). Доля ИИ была статистически значимо меньше среди пациентов азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы: 75,5% против 84,6% ($p < 0,001$; $\chi^2 = 18,723$; $df = 1$; ОШ = 0,560; 95% ДИ: 0,430-0,729) (табл. 3.2.3).

Доля ГИ в общей структуре инсульта была наибольшей среди лиц молодого возраста как среди пациентов азиатской расы, так и среди пациентов европеоидной расы.

Структура инсульта в этнических группах в зависимости от возраста

	Азиатская раса, n = 1129 n (%)	Европеоидная раса, n = 1022 n (%)	<i>p</i>	χ^2 ; df = 1	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
25-44 лет					
Все типы инсульта	107 (100)	58 (100)			
Внутричерепные кровоизлияния	39 (36,4)	14 (24,1)	0,106	2,614	
Субарахноидальные кровоизлияния	26 (24,3)	12 (20,7)	0,599	0,276	
Ишемический инсульт	42 (39,2)	32 (55,2)	0,05	3,854	
Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние	0 (0,0)	0 (0,0)			
Геморрагический инсульт (ВМК и САК)	65 (60,7)	26 (44,8)	0,05	3,854	1,905 (0,998-3,637)
45-59 лет					
Все типы инсульта	311 (100)	241 (100)			
Внутричерепные кровоизлияния	90 (28,9)	34 (14,1)	<0,001	17,147	2,479 (1,600-3,841)
Субарахноидальные кровоизлияния	36 (11,6)	18 (7,5)	0,107	2,595	
Ишемический инсульт	184 (59,2)	188 (78,0)	<0,001	21,941	0,408 (0,279-0,597)
Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние	1 (0,3)	1 (0,1)			
Геморрагический инсульт (ВМК и САК)	126 (40,5)	52 (21,6)	<0,001	22,288	2,475 (1,691-3,625)
60 и >лет					
Все типы инсульта	711 (100)	723 (100)			
Внутричерепные кровоизлияния	141 (19,8)	93 (12,9)	<0,001	12,747	1,676 (1,260-2,229)
Субарахноидальные кровоизлияния	31 (4,4)	17 (2,3)	0,034	4,471	1,893 (1,038-3,453)
Ишемический инсульт	537 (75,5)	612 (84,6)	<0,001	18,723	0,560 (0,430-0,729)
Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние	2 (0,3)	1 (0,1)			
Геморрагический инсульт (ВМК и САК)	172 (24,2)	110 (15,2)	<0,001	18,286	1,778 (1,363-2,320)

Среди пациентов, принадлежащих к коренным этносам азиатской расы, доля ГИ была наибольшей среди лиц молодого возраста (25-44 лет) – 60,7% (рис. 3.2.2.). В более старших возрастных группах доля ГИ в общей структуре инсульта составила: среди пациентов 45-59 лет – 40,5% (рис. 3.2.3), среди пациентов 60 и > лет – 24,2% (рис. 3.2.4).

Среди пациентов, принадлежащих к европеоидной расе, доля ГИ также была наибольшей среди лиц молодого возраста (25-44 лет) – 44,8% (рис. 3.2.2.). В более старших возрастных группах доля ГИ в общей структуре инсульта составила: среди пациентов 45-59 лет – 21,6% (рис. 3.2.3), среди пациентов 60 и > лет – 15,2% (рис. 3.2.4).

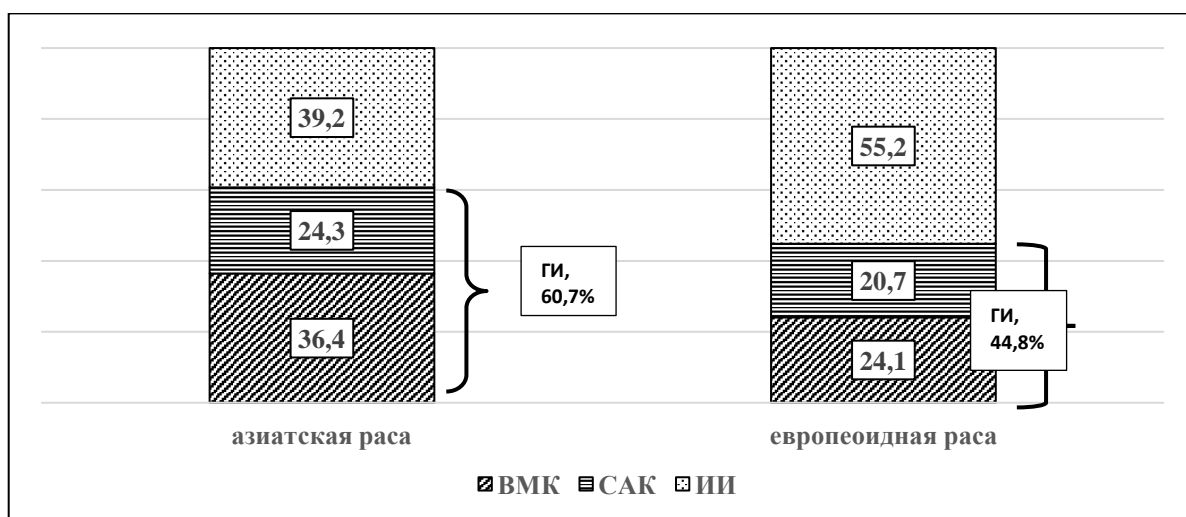


Рисунок 3.2.2. Структура инсульта в возрастной группе 25-44 лет (%)

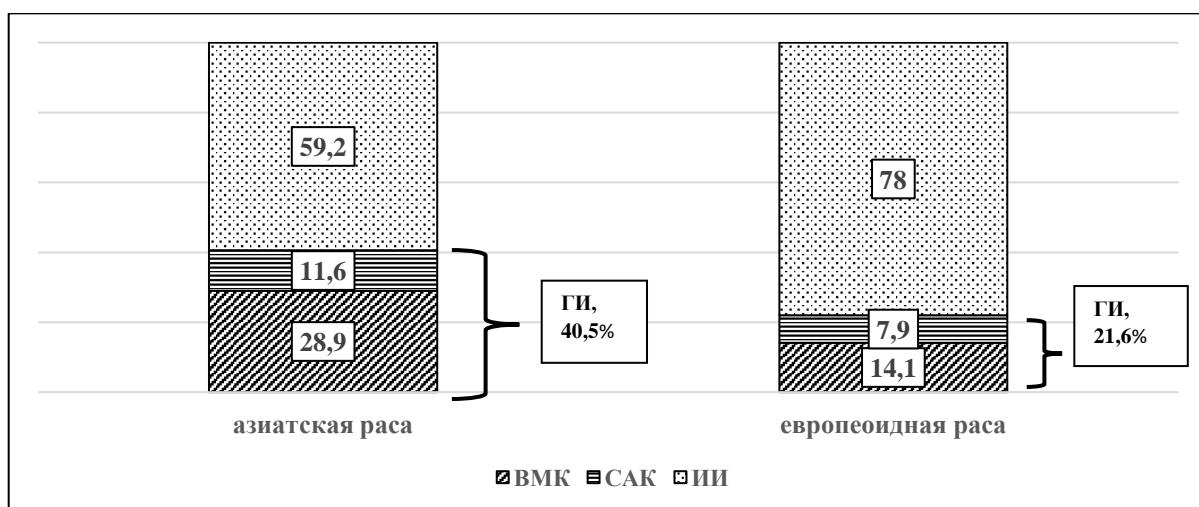


Рисунок 3.2.3. Структура инсульта в возрастной группе 45-59 лет (%)

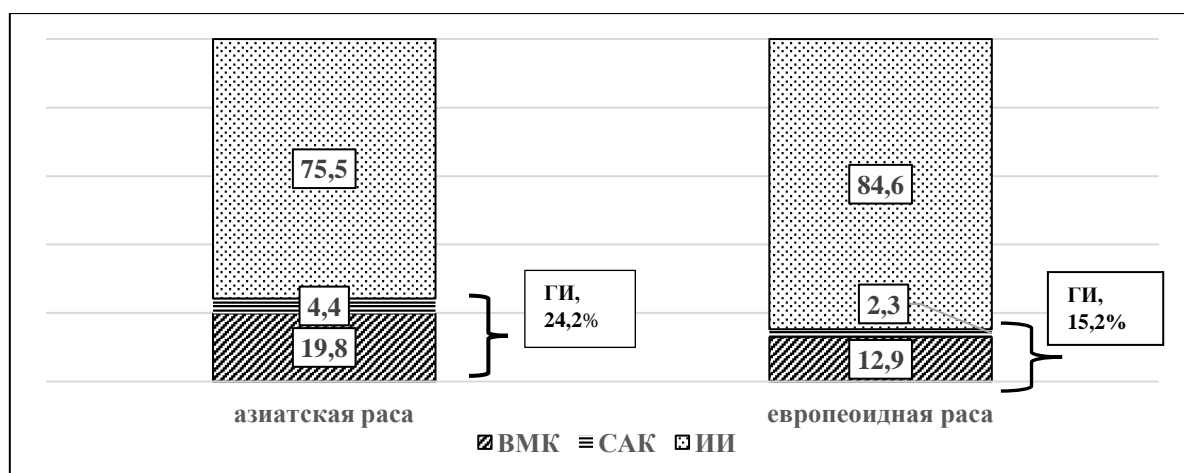


Рисунок 3.2.4. Структура инсульта в возрастной группе 60 и > лет (%)

3.2.2. Этнические особенности внутримозговых кровоизлияний

Возраст пациентов с ВМК коренного этноса азиатской расы был статистически значимо меньше, чем пациентов европеоидной расы ($60,4 \pm 13,2$ лет против $63,8 \pm 13,6$ лет ($p = 0,016$; критерий Т-тест) (рис. 3.2.5.)

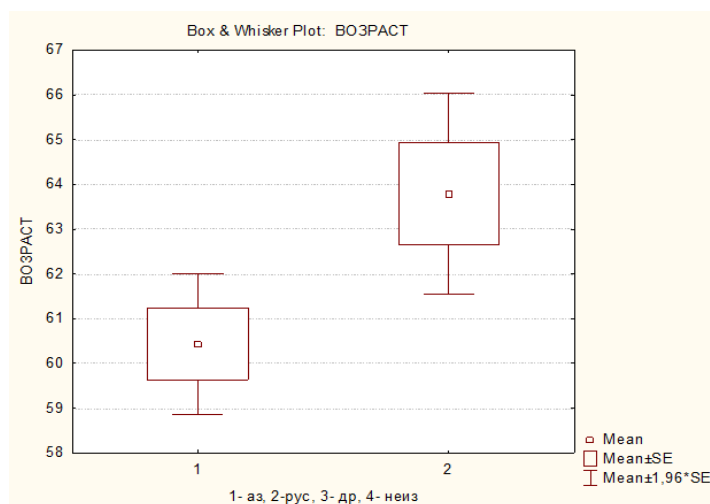


Рисунок. 3.2.5. Возраст пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями в этнических группах (1 – азиатская раса, 2 – европеоидная раса)

В таблице 3.2.4. представлена распространенность ВМК и летальность в этнических группах в зависимости от пола.

Среди пациентов с ВМК доля мужчин была выше среди коренного этноса азиатской расы (59,3%), в то время как среди европеоидной расы мужчины

составили меньшинство (48,2%) ($p = 0,033$; $\chi^2 = 4,564$; $df = 1$; ОШ = 1,561; 95% ДИ: 1,036-2,353) (таблица 3.2.4).

Доля повторных инсультов в группе пациентов с ВМК не имела статистически значимых различий между этническими группами в объединенной группе (25,2% против 22,7% соответственно) ($p = 0,576$; $\chi^2 = 0,312$; $df = 1$), так и среди мужчин (25,0% против 27,9% соответственно) ($p = 0,643$; $\chi^2 = 0,215$; $df = 1$) и среди женщин (25,4% против 17,8% соответственно) ($p = 0,224$; $\chi^2 = 0,476$; $df = 1$).

Показатели летальности не имели статистически значимых различий между этническими группами. Летальность среди пациентов с ВМК азиатской расы составила 20,4%, среди европеоидной расы – 26,4% ($p = 0,175$; $\chi^2 = 1,838$; $df = 1$). Летальность при ВМК среди мужчин коренного этноса азиатской расы составила 22,5%, среди мужчин европеоидной расы 26,5% ($p = 0,519$; $\chi^2 = 0,416$; $df = 1$). Летальность при ВМК среди женщин также не имела статистически значимых различий в зависимости от этнического признака: 17,3% против 26,0% соответственно ($p = 0,153$; $\chi^2 = 2,044$; $df = 1$) (табл. 3.2.4).

Таблица 3.2.4

Распространенность внутримозговых кровоизлияний и летальность в этнических группах в зависимости от пола

	Азиатская раса, n (%)	Европеоидная раса, n (%)	p^*	χ^2 ; $df = 1$	ОШ, 95% ДИ для значимых различий
Первичный и повторный инсульты					
Общая группа	270	141			
мужчины	160 (59,3)	68 (48,2)	0,033	4,564	1,561 (1,036-2,353)
женщины	110 (40,7)	73 (51,8)			
Повторный инсульт					
Общая группа	68 (25,2)	32 (22,7)	0,576	0,312	
мужчины	40 (25,0)	19 (27,9)	0,643	0,215	
женщины	28 (25,4)	13 (17,8)	0,224	0,476	
Летальность (%)					
Общая группа	55 (20,4)	37 (26,2)	0,175	1,838	
мужчины	36 (22,5)	18 (26,5)	0,519	0,416	
женщины	19 (17,3)	19 (26,0)	0,153	2,044	

*критерий Пирсона

3.2.3. Этнические особенности субарахноидальных кровоизлияний

Возраст пациентов с САК коренного этноса азиатской расы составил 54,0 [44; 61] года; пациентов с САК европеоидной расы – 54,0 [46; 63] года. Медиана возраста не имела статистически значимых различий в зависимости от этнической принадлежности ($p = 0,864$; U-критерий Манна-Уитни).

В таблице 3.2.5. представлена распространенность САК и летальность в этнических группах в зависимости от пола.

Таблица 3.2.5.

Распространенность и летальность при субарахноидальных кровоизлияниях в этнических группах в зависимости от пола

	Азиатская раса, n (%)	Европеоидная раса, n (%)	p^*	χ^2 ; df = 1	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Первичный и повторный инсульты					
Общая группа	93 (100)	47 (100)			
мужчины	22 (23,7)	24 (51,1)	0,001	10,631	0,297 (0,141-0,626)
женщины	71 (76,3)	23 (48,9)	0,001	10,631	3,368 (0,598-7,097)
Повторный инсульт					
Общая группа	21 (22,6)	11 (23,4)	0,913	0,012	
мужчины	6 (27,3)	4 (16,7)	0,484**		
женщины	15 (21,1)	7 (30,4)	0,401**		
Летальность (%)					
Общая группа	31 (33,3)	20 (42,5)	0,284	1,146	
мужчины	5 (22,7)	12 (50,0)	0,072**		
женщины	28 (39,4)	8 (34,8)	0,807**		

*критерий Пирсона

**2-ст. точный критерий Фишера

Доля пациентов с САК мужского пола была статистически значимо меньше среди коренного этноса азиатской расы по сравнению с европеоидной расой (23,7% против 51,1%) ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,631$; df = 1; ОШ = 0,297; 95% ДИ: 0,141-0,626). Соответственно, доля женщин среди пациентов с САК азиатской расы была выше

по сопоставлению с пациентами европеоидной расы (76,3% против 48,9%) ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,631$; $df = 1$; ОШ = 3,368; 95% ДИ: 0,598-7,097).

Доля случаев повторного инсульта в группе пациентов с САК азиатской расы (22,6%) не имела статистически значимых различий по сравнению с группой европеоидной расы (23,4%) ($p = 0,913$; $\chi^2 = 0,012$; $df = 1$).

Распространенность повторных инсультов среди мужчин азиатской и европеоидной рас не имела статистически значимых различий (27,3% против 16,7% соответственно) ($p = 0,484$), также как и среди женщин (21,1% против 30,4% соответственно) ($p = 0,401$) (табл. 3.2.5).

Летальность при САК в острый период инсульта среди пациентов азиатской расы составила 33,3%, у пациентов европеоидной расы данный показатель был выше и составил 42,5%, но летальность не имела статистически значимых различий в зависимости от этнического признака ($p = 0,284$; $\chi^2 = 1,146$; $df = 1$). Летальность при САК среди мужчин коренного этноса азиатской расы составила 22,7%, среди мужчин европеоидной расы – 50,0% ($p = 0,072$); летальность при САК среди пациентов женского пола составила соответственно 39,4% против 34,8% ($p = 0,807$) (таблица 3.2.5).

3.2.4. Этнические особенности ишемического инсульта

Средний возраст пациентов с ИИ азиатской расы составил $65,9 \pm 11,9$ лет; пациентов с ИИ европеоидной расы – $66,6 \pm 13,1$ ($p = 0,322$; критерий t-тест).

В таблице 3.2.6. представлена распространенность ишемического инсульта и летальность в этнических группах в зависимости от пола.

Пациенты с ИИ мужского пола составили большинство среди азиатской расы (56,4%) и европеоидной расы (54,1%), различия не были статистически значимыми между этническими группами ($p = 0,363$).

Доля повторных инсультов также не имела статистически значимых различий между пациентами азиатской и европеоидной рас (31,1% против 29,4% соответственно) ($p = 0,483$), среди мужчин (31,9% против 31,1%) ($p = 0,811$) и среди женщин (30,0% против 27,5%) ($p = 0,453$) (табл. 3.2.6).

Распространенность ишемического инсульта и летальность в этнических группах в зависимости от пола

	Азиатская раса, n (%)	Европеоидная раса, n (%)	p^*	χ^2 ; df = 1	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Первичный и повторный инсульты					
Общая группа	763 (100)	832 (100)			
мужчины	430 (56,4)	450 (54,1)	0,363	0,829	
женщины	333 (43,6)	382 (45,9)			
Повторный инсульт					
Общая группа	237 (31,1)	245 (29,4)	0,483	0,492	
мужчины	137 (31,9)	140 (31,1)	0,811	0,057	
женщины	100 (30,0)	105 (27,5)	0,453	0,563	
Летальность (%)					
Общая группа	69 (9,0)	86 (10,3)	0,384	0,759	
мужчины	32 (7,4)	36 (8,0)	0,757	0,096	
женщины	37 (11,1)	50 (13,1)	0,420	0,651	

*критерий Пирсона

Летальность при ИИ не имела значимых различий между этническими группами: среди пациентов азиатской расы 9,0%, среди пациентов европеоидной расы 10,3% ($p = 0,384$). Среди мужчин коренного этноса азиатской расы летальность при ИИ составила 7,4%, среди мужчин европеоидной расы – 8,0% ($p = 0,757$). Летальность при ИИ среди пациентов женского пола также не имела статистически значимых различий в зависимости от этнического признака: 11,1% против 13,1% соответственно ($p = 0,420$) (табл. 3.2.6).

Таким образом, установлены значимые различия в распространенности подтипов инсульта в зависимости от расово-этнической принадлежности.

В общей структуре инсульта доля ГИ (с учетом ВМК и САК) среди коренного этноса азиатской расы Якутии была статистически значимо выше по сравнению с европеоидной расой (32,2% против 18,4% соответственно) ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 53,280$; $df = 1$; ОШ = 2,102; 95% ДИ: 1,718 - 2,572).

В общей структуре инсульта доля ГИ была наибольшей среди пациентов молодого возраста в обеих этнических группах (60,7% и 44,8% соответственно). ($p = 0,05$). Если среди пациентов молодого возраста (25-49 лет) не было значимых различий в распространенности ВМК ($p = 0,106$) и САК ($p = 0,599$) между этническими группами, то в более старших возрастных группах установлены значимые различия: среди пациентов среднего возраста (45-59 лет) доля ВМК была статистически значимо выше среди азиатской расы по сравнению с европеоидной расой (28,9% против 14,1%) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 17,147$; $df = 1$; ОШ = 2,479; 95% ДИ: 1,600-3,841). Среди пациентов пожилого и старческого возраста (60 и более лет) азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы были статистически значимо выше доля ВМК (19,8% против 12,9%) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 12,747$; $df = 1$; ОШ = 1,676; 95% ДИ: 1,260-2,229) и доля САК (4,4% против 2,3%) ($p = 0,034$; $\chi^2 = 4,471$; $df = 1$; ОШ = 1,893; 95% ДИ: 1,038-3,453).

Установлены статистически значимые различия в возрасте пациентов с ВМК в зависимости от этнического признака: средний возраст пациентов коренных этносов азиатской расы Якутии статистически значимо меньше, чем пациентов европеоидной расы ($60,4 \pm 13,2$ лет против $63,8 \pm 13,6$ лет) ($p = 0,016$). Для пациентов с САК значимых различий в возрасте в зависимости от этнического признака не установлено: возраст пациентов, принадлежащих к коренным этносам Якутии азиатской расы (54,0 [44; 61] года); возраст пациентов европеоидной расы (54,0 [46; 63] года) ($p = 0,864$).

Установлены статистически значимые различия в гендерном распределении среди пациентов с ГИ в зависимости от этнического признака: среди пациентов с ВМК доля мужчин была выше среди азиатской расы (59,3%) в сопоставлении с европеоидной расой (48,2%) ($p = 0,033$; $\chi^2 = 4,564$; $df = 1$); среди пациентов с САК доля мужчин была выше среди европеоидной расы по сопоставлению с азиатской расой (51,1% против 23,7%) ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,631$; $df = 1$).

Не установлены статистически значимые различия между этническими группами в частотах случаев повторного инсульта в группе пациентов с ВМК (25,2% среди азиатской расы против 22,7% среди европеоидной расы

соответственно) ($p = 0,576$; $\chi^2 = 0,312$; $df = 1$) и в группе пациентов с САК (22,6% среди азиатской расы против 23,5% среди европеоидной расы) ($p = 0,913$; $\chi^2 = 0,012$; $df = 1$).

Не установлены статистически значимые различия между этническими группами в показателях летальности в 28-дневный период инсульта. Летальность среди пациентов с ВМК азиатской расы составила 20,4%, среди пациентов с ВМК европеоидной расы – 26,4% ($p = 0,175$; ; $\chi^2 = 1,838$; $df = 1$). Летальность при САК у пациентов азиатской расы составила 33,3%, у пациентов европеоидной расы - 42,5% ($p = 0,284$; $\chi^2 = 1,146$; $df = 1$).

ГЛАВА 4. МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

4.1. Модифицируемые факторы риска у пациентов с инсультом

Проведено исследование распространенности модифицируемых факторов риска (ФР) инсульта в группе пациентов — резидентов г. Якутска, включенных в территориально-популяционный регистр инсульта за 2015-2017 гг. Всего в группу исследования включены 1283 пациентов с первичным инсультом, в том числе 680 мужчин (53,0%) и 603 женщины (47,0%).

Критерии включения: 1) ВМК, САК, ИИ или НИ, впервые возникшие у резидента г. Якутска в период 2015-2017 гг. 2) принадлежность пациента к коренным этносам азиатской расы Якутии или к европеоидной расе.

В исследуемой группе было 657 представителей коренных этносов Якутии (51,2%), принадлежащих к азиатской расе (359 мужчин (54,6%), 298 женщин (45,4%)) и 626 представителей европеоидной расы (48,8%) (321 мужчин (51,3%) и 305 (48,7%)). Группы пациентов с инсультом азиатской и европеоидной рас были сопоставимы по гендерному составу ($p = 0,277$; $\chi^2 = 0,457$).

В обследуемую группу включено 324 пациента с ГИ (25,3%), 956 пациентов с ИИ (74,5%), 3 пациента с НИ (0,2%). В группе ГИ было 251 пациент с ВМК ((133 мужчины (53,0%) и 118 женщин (47,0%)) и 73 пациента с САК (23 мужчины (31,5%) и 50 женщин (68,5%)).

В таблице 4.1.1 приведены частоты ФР в общей группе пациентов с инсультом (ГИ и ИИ) в зависимости от пола. У мужчин по сравнению с женщинами была статистически значимо выше частота курения ($p < 0,001$; $\chi^2 = 80,000$; $df = 1$; ОШ = 3,141; 95% ДИ: 2,431-4,058). Среди женщин статистически значимо чаще встречались дислипидемия ($p = 0,010$; $\chi^2 = 6,550$; $df = 1$; ОШ = 0,750; 95% ДИ: 0,602-0,935), сахарный диабет ($p = 0,020$; $\chi^2 = 5,370$; $df = 1$; ОШ = 0,712; 95% ДИ: 0,534-0,950), заболевания сердца ($p = 0,009$; $\chi^2 = 6,903$; $df = 1$; ОШ = 0,734; 95% ДИ: 0,583-0,925). Частоты АГ ($p = 0,061$), ФП ($p = 0,066$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,838$) не имели статистически значимых различий между гендерными группами (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1

Распространенность факторов риска инсульта в зависимости от пола

Фактор риска n (%)	Мужчины n = 680	Женщины n = 603	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	664 (97,6)	597 (99,0)	0,061 (3,497; df = 1)	
Курение, n (%)	282 (41,5)	111 (18,4)	<0,001 (80,483; df = 1)	3,141 (2,431-4,058)
Фибрилляция предсердий, n (%)	142 (20,9)	152 (25,2)	0,066 (3,384; df = 1)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	111 (16,3)	101 (16,7)	0,838 (0,042; df = 1)	
Другие болезни сердца, n (%)	418 (61,5)	413 (68,5)	0,009 (6,903; df = 1)	0,734 (0,583-0,925)
Дислипидемия, n (%)	328 (48,2)	334 (55,4)	0,010 (6,550; df = 1)	0,750 (0,602-0,935)
Сахарный диабет, n (%)	104 (15,3)	122 (20,2)	0,020 (5,370; df = 1)	0,712 (0,534-0,950)

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона

Таблица 4.1.2

Распространенность факторов риска инсульта в зависимости от этнической принадлежности

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 657	Европеоидная раса n = 626	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	642 (97,7)	619 (98,9)	0,133**	
Курение, n (%)	188 (28,6)	205 (32,7)	0,108 (2,577; df = 1)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	132 (20,1)	162 (25,9)	0,014 (6,078; df = 1)	0,720 (0,554-0,935)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	83 (12,6)	129 (20,6)	<0,001 (14,777; df = 1)	0,557 (0,412-0,753)
Другие болезни сердца, n (%)	394 (60,0)	437 (69,8)	<0,001 (13,599; df = 1)	0,648 (0,514-0,816)
Дислипидемия, n (%)	337 (51,3)	325 (51,9)	0,823 (0,050; df = 1)	
Сахарный диабет, n (%)	114 (17,4)	112 (17,9)	0,800 (0,064; df = 1)	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона

**2-ст. точный критерий Фишера

В таблице 4.1.2. приведены частоты ФР в общей группе пациентов с инсультом в зависимости от этнической принадлежности. Среди пациентов с инсультом азиатской расы распространенность ФП ($p = 0,014$; $\chi^2 = 6,078$; $df = 1$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p < 0,001$; $\chi^2 = 14,777$; $df = 1$) и других болезней сердца ($p < 0,001$; $\chi^2 = 13,599$; $df = 1$) была статистически значимо меньше по сопоставлению с пациентами европеоидной расы (таблица 4.1.2).

В таблице 4.1.3. представлена распространенность ФР инсульта среди мужчин в зависимости от этнической принадлежности. У пациентов мужского пола частота курения была статистически значимо реже среди азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 13,863$; $df = 1$; ОШ = 0,558; 95% ДИ: 0,410-0,759).

Таблица 4.1.3

Распространенность факторов риска инсульта среди мужчин
в зависимости от этнической принадлежности

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 359	Европеоид ная раса n = 321	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	349 (97,2)	315 (98,1)	0,461**	
Курение, n (%)	125 (34,8)	157 (48,9)	<0,0001 (13,863; df = 1)	0,558 (0,410- 0,759)
Фибрилляция предсердий, n (%)	69 (19,2)	73 (22,7)	0,259 (1,272; df = 1)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	50 (13,9)	61 (19,0)	0,074 (3,196; df = 1)	
Другие болезни сердца, n (%)	214 (59,6)	204 (63,6)	0,292 (1,112; df = 1)	
Дислипидемия, n (%)	178 (49,6)	150 (46,7)	0,457 (0,553; df = 1)	
Сахарный диабет, n (%)	64 (17,8)	40 (12,5)	0,052 (3,767; df = 1)	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона

**2-ст. точный критерий Фишера

Распространенность АГ ($p = 0,461$), ФП ($p = 0,259$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,074$) и заболеваний сердца ($p = 0,292$), дислипидемии ($p = 0,457$),

сахарного диабета ($p = 0,052$) не имела статистически значимых различий между пациентами с инсультом мужского пола в зависимости от этнической принадлежности (табл. 4.1.3).

В таблице 4.1.4. представлена распространенность ФР инсульта среди пациентов женского пола в зависимости от этнической принадлежности. У женщин азиатской расы по сопоставлению с женщинами европеоидной расы статистически значимо реже встречались ФП ($p = 0,023$; $\chi^2 = 5,167$; $df = 1$; ОШ = 0,651; 95% ДИ: 0,449-0,944), инфаркт миокарда в анамнезе ($p < 0,001$; $\chi^2 = 13,611$; $df = 1$; ОШ = 0,434; 95% ДИ: 0,276-0,682), другие болезни сердца ($p < 0,001$; $\chi^2 = 17,859$; $df = 1$; ОШ = 0,471; 95% ДИ: 0,332-0,670), сахарный диабет ($p = 0,037$; $\chi^2 = 4,354$; $df = 1$; ОШ = 0,652; 95% ДИ: 0,436-0,976). Распространенность АГ ($p = 0,119$), курения ($p = 0,087$), дислипидемии ($p = 0,321$) не имела статистически значимых различий между пациентами с инсультом женского пола в зависимости от этнической принадлежности (табл. 4.1.4).

Таблица 4.1.4

Распространенность факторов риска инсульта среди женщин
в зависимости от этнической принадлежности

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 298	Европеоид- ная раса n = 305	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	293 (98,3)	304 (99,7)	0,119**	
Курение, n (%)	63 (21,1)	48 (15,7)	0,087; (2,930; $df = 1$)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	63 (21,1)	89 (29,2)	0,023 (5,167; $df = 1$)	0,651 (0,449-0,944)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	33 (11,1)	68 (22,3)	<0,001 (13,611; $df = 1$)	0,434 (0,276-0,682)
Другие болезни сердца, n (%)	180 (60,4)	233 (76,4)	< 0,001 (17,859; $df = 1$)	0,471 (0,332-0,670)
Дислипидемия, n (%)	159 (53,4)	175 (57,4)	0,321 (0,986; $df = 1$)	
Сахарный диабет, n (%)	50 (16,8)	72 (23,6)	0,037 (4,354; $df = 1$)	0,652 (0,436-0,976)

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона

**2-ст. точный критерий Фишера

В группе пациентов с ИИ ($n = 956$, в том числе 521 мужчин (54,5%) и 435 женщин (45,5%)) и в группе пациентов с ГИ (ВМК и САК) ($n = 324$, в том числе 156 мужчин (48,1%) и 168 женщин (51,9%)) проведено сравнение частот ФР инсульта (таблица 4.1.5).

Таблица 4.1.5.

Распространенность факторов риска инсульта в группах пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом

Фактор риска n (%)	Геморрагический инсульт n = 324	Ишемический инсульт раса n = 956	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертензия, n (%)	318 (98,1)	941 (98,4)	0,800**	
Курение, n (%)	97 (29,9)	295 (30,9)	0,756 (0,096; df = 1)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	34 (10,5)	257 (26,9)	<0,001 (37,002; df = 1)	0,319 (0,217-0,468)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	33 (10,2)	178 (18,6)	<0,001 (12,503; df = 1)	0,496 (0,334-0,736)
Другие болезни сердца, n (%)	159 (49,1)	669 (70,1)	<0,001 (46,296; df = 1)	0,413 (0,319-0,535)
Дислипидемия, n (%)	148 (45,7)	512 (53,6)	0,014 (6,012; df = 1)	0,729 (0,566-0,939)
Сахарный диабет, n (%)	25 (7,7)	200 (20,9)	<0,001 (29,122; df = 1)	0,316 (0,204-0,489)

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона **2-ст. точный критерий Фишера

При сравнении частот ФР инсульта между группами пациентов с ГИ и с ИИ установлено, что распространенность ФП ($p < 0,001$; $\chi^2 = 37,002$; $df = 1$; ОШ = 0,319; 95% ДИ: 0,217-0,468), инфаркта миокарда в анамнезе ($p < 0,001$; $\chi^2 = 12,503$; $df = 1$; ОШ = 0,496; 95% ДИ: 0,334-0,736), других болезней сердца ($p < 0,001$; $\chi^2 = 46,296$; $df = 1$; ОШ = 0,413; 95% ДИ: 0,319-0,535), дислипидемии ($p = 0,014$; $\chi^2 = 6,012$; $df = 1$; ОШ = 0,729; 95% ДИ: 0,566-0,939), сахарного диабета ($p < 0,001$; $\chi^2 = 29,122$; $df = 1$; ОШ = 0,316; 95% ДИ: 0,204-0,489) были статистически значимо реже в группе пациентов с ГИ по сравнению с пациентами с ИИ (табл. 4.1.5).

В таблице 4.1.6. представлена распространенность ФР инсульта среди пациентов с ИИ в зависимости от пола. Сахарный диабет ($p = 0,017$; $\chi^2 = 5,734$;

df = 1), дислипидемия ($p = 0,019$; $\chi^2 = 5,513$; df = 1), ФП ($p = 0,012$; $\chi^2 = 6,246$; df = 1), заболевания сердца ($p < 0,001$; $\chi^2 = 16,413$; df = 1) статистически значимо чаще встречались среди пациентов с ИИ женского пола по сопоставлению с пациентами мужского пола, в то время как курение встречалось чаще у мужчин ($p < 0,001$; $\chi^2 = 64,757$; df = 1) (табл. 4.1.6).

Таблица 4.1.6.

Распространенность факторов риска инсульта в группе пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от пола

Фактор риска n (%)	Мужчины n = 521	Женщины n = 435	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	510 (97,9)	431 (99,1)	0,192**	
Курение, n (%)	218 (41,8)	77 (17,7)	<0,001 (64,757; df = 1)	3,345 (2,474-4,522)
Фибрилляция предсердий, n (%)	123 (23,6)	134 (30,8)	0,012 (6,246; df = 1)	0,694 0,521-0,925
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	96 (18,4)	82 (18,9)	0,867 (0,028; df = 1)	
Другие болезни сердца, n (%)	336 (64,5)	333 (76,6)	<0,001 (16,413; df = 1)	0,556 (0,418-0,740)
Дислипидемия, n (%)	261 (50,1)	251 (57,7)	0,019 (5,513; df = 1)	0,736 (0,570-0,951)
Сахарный диабет, n (%)	94 (18,0)	106 (24,4)	0,017 (5,734; df = 1)	0,683 (0,500-0,934)

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона **2-ст. точный критерий Фишера

При сравнении частот ФР инсульта среди пациентов с ИИ в зависимости от этнического признака установлены статистически значимые различия в распространенности курения ($p = 0,044$; $\chi^2 = 4,039$; df = 1; ОШ = 0,753; 95% ДИ: 0,571-0,993), инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,003$; $\chi^2 = 3,597$; df = 1; ОШ = 0,602; 95% ДИ: 0,431-0,843), которые реже встречались среди пациентов азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы (табл. 4.1.7).

Среди пациентов с НИ (n = 3) было 2 мужчин азиатской расы и 1 мужчина европеоидной расы. У пациентов азиатской расы установлены следующие ФР: АГ (100%), курение (100%), инфаркт миокарда в анамнезе (100%) и сахарный диабет

(100%). У пациента с НИ европеоидной расы диагностированы АГ, ФП и заболевания сердца.

Таблица 4.1.7

Распространенность факторов риска инсульта в группе пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от этнической принадлежности

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 445	Европеоид- ная раса n = 511	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	435 (97,8)	506 (99,0)	0,126**	
Курение, n (%)	123 (27,6)	172 (33,7)	0,044 (4,039; df = 1)	0,753 (0,571-0,993)
Фибрилляция предсердий, n (%)	116 (26,1)	141 (27,6)	0,596 (0,282; df = 1)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	65 (14,6)	113 (22,1)	0,003 (8,846; df = 1)	0,602 (0,431-0,843)
Другие болезни сердца, n (%)	298 (67,0)	371 (72,6)	0,058 (3,597; df = 1)	
Дислипидемия, n (%)	241 (54,2)	271 (53,0)	0,728 (0,121; df = 1)	
Сахарный диабет, n (%)	98 (22,0)	102 (20,0)	0,434 (0,611; df = 1)	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона **2-ст. точный критерий Фишера

Таким образом, среди пациентов с инсультом мужского пола по сопоставлению с пациентами женского пола частота курения была статистически значимо выше ($p < 0,001$). Среди пациентов с инсультом женского пола статистически значимо чаще встречались дислипидемия ($p = 0,010$), сахарный диабет ($p = 0,020$), другие болезни сердца ($p = 0,009$).

Среди пациентов с инсультом европеоидной расы по сравнению с азиатской расой статистически значимо чаще встречались ФП ($p = 0,014$), инфаркт миокарда в анамнезе ($p < 0,001$) и другие болезни сердца ($p < 0,001$). У пациентов с инсультом мужского пола частота курения была статистически значимо реже среди азиатской расы по сопоставлению с европеоидной расой ($p < 0,0001$). У пациентов с инсультом женского пола среди азиатской расы статистически значимо реже по сопоставлению с европеоидной расой встречались ФП ($p = 0,023$), инфаркт микарда

в анамнезе ($p < 0,001$) и другие болезни сердца ($p < 0,001$), сахарный диабет ($p = 0,037$).

При сравнении частот ФР в группах пациентов с ГИ и ИИ установлено, что среди пациентов с ИИ статистически значимо чаще встречались ФП ($p < 0,001$), инфаркт миокарда в анамнезе ($p < 0,001$), другие болезни сердца ($p < 0,001$), дислипидемия ($p = 0,014$), сахарный диабет ($p < 0,001$).

Среди пациентов с ИИ мужского пола чаще встречается курение ($p < 0,001$), а ФП ($p = 0,012$), болезни сердца ($p < 0,001$), дислипидемия ($p = 0,019$), сахарный диабет ($p = 0,017$) статистически значимо чаще встречаются у пациентов с ИИ женского пола (таб. 4.1.4). У пациентов с ИИ европеоидной расы по сопоставлению с пациентами азиатской расы чаще встречались курение ($p = 0,044$), инфаркт миокарда в анамнезе ($p = 0,003$).

4.2. Модифицируемые факторы риска инсульта у пациентов с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями

Проведено исследование распространенности факторов риска инсульта среди пациентов с ГИ (ВМК и САК) ($n = 324$), в том числе 156 мужчин (48,1%) и 168 женщин (51,9%), принадлежащих к азиатской и европеоидной расам.

В таблице 4.2.1. представлена распространенность ФР инсульта среди пациентов с ВМК в зависимости от пола.

Курение статистически значимо чаще встречалось у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,001$; $\chi^2 = 14,111$; $df = 1$; ОШ = 3,048; 95% ДИ: 1,682-5,523). Распространенность АГ ($p = 1,000$), ФП ($p = 0,737$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,254$), других болезней сердца ($p = 0,743$), дислипидемии ($p = 0,395$), сахарного диабета ($p = 0,368$) не имели статистически значимых различий между пациентами с ВМК в зависимости от пола (таблица 4.2.1).

Среди пациентов с ВМК проведено сравнение частот ФР в зависимости от этнической принадлежности (табл. 4.2.2).

Таблица 4.2.1

Распространенность факторов риска инсульта в группе пациентов
с внутримозговыми кровоизлияниями в зависимости от пола

Фактор риска n (%)	Мужчины n = 133	Женщины n = 118	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	131 (98,5)	116 (98,3)	1,000**	
Курение, n (%)	51 (38,3)	20 (16,9)	<0,0001 (14,111; df = 1)	3,048 (1,682-5,523)
Фибрилляция предсердий, n (%)	14 (10,5)	14 (11,9)	0,737 (0,113; df = 1)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	12 (9,02)	16 (13,6)	0,254 (1,298; df = 1)	
Другие болезни сердца, n (%)	66 (49,6)	61 (51,7)	0,743 (0,107; df = 1)	
Дислипидемия, n (%)	56 (42,1)	56 (47,5)	0,395 (0,725; df = 1)	
Сахарный диабет, n (%)	9 (6,8)	12 (10,2)	0,368**	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона; **2-ст. точный критерий Фишера

Таблица 4.2.2

Распространенность факторов риска инсульта в группе пациентов
с внутримозговыми кровоизлияниями в зависимости от этнической
принадлежности

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 159	Европеоид- ная раса n = 92	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	156 (98,1)	91 (98,9)	1,000**	
Курение, n (%)	47 (29,6)	24 (26,1)	0,556 (0,346; df = 1)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (6,9)	17 (18,5)	0,005 (7,858; df = 1)	0,328 (0,146-0,735)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	14 (8,8)	14 (15,2)	0,120 (2,418; df = 1)	
Другие болезни сердца, n (%)	72 (45,3)	55 (59,8)	0,027 (4,902; df = 1)	0,557 (0,331-0,937)
Дислипидемия, n (%)	68 (42,8)	44 (47,8)	0,437 (0,604; df = 1)	
Сахарный диабет, n (%)	13 (8,2)	8 (8,7)	1,000**	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона **2-ст. точный критерий Фишера

Установлены значимые различия в распространенности ФР инсульта среди пациентов с ВМК между этническими группами: ФП ($p = 0,005$; $\chi^2 = 7,858$; $df = 1$; ОШ = 0,328; 95% ДИ: 0,146-0,735) и другие болезни сердца ($p = 0,027$; $\chi^2 = 4,902$; $df = 1$; ОШ = 0,557; 95% ДИ: 0,331-0,937) диагностировались реже среди пациентов азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы (табл. 4.2.2).

Частоты факторов риска АГ ($p = 1,000$), курения ($p = 0,556$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,120$), дислипидемии ($p = 0,437$), сахарного диабета ($p = 1,000$) не имели статистически значимых различий у пациентов с ВМК в зависимости от этнической принадлежности (табл. 4.2.2).

В таблице 4.2.3 представлена распространенность ФР инсульта среди мужчин с ВМК в зависимости от этнической принадлежности. У пациентов мужского пола азиатской расы по сопоставлению с пациентами мужского пола европеоидной расы статистически значимо реже диагностировалась ФП (6,5% против 19,5%) ($p = 0,033$; ОШ = 0,288; 95% ДИ: 0,093-0,893). Распространенность АГ ($p = 0,523$), курения ($p = 0,914$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,342$), других болезней сердца ($p = 0,534$), дислипидемии ($p = 0,631$), сахарного диабета ($p = 0,721$) не имели статистически значимых различий между пациентами с ВМК в зависимости от этнической принадлежности (табл. 4.2.3).

В таблице 4.2.4 представлена распространенность ФР инсульта среди женщин с ВМК в зависимости от этнической принадлежности. У пациентов азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы статистически значимо реже диагностировались инфаркт миокарда в анамнезе ($p = 0,007$; ОШ = 0,206; 95% ДИ: 0,062-0,685), другие болезни сердца ($p = 0,014$; $\chi^2 = 6,089$; $df = 1$; ОШ = 0,392; 95% ДИ: 0,185-0,831). Распространенность АГ ($p = 0,505$), курения ($p = 0,809$), ФП ($p = 0,149$), дислипидемии ($p = 0,158$), сахарного диабета ($p = 0,761$) не имели статистически значимых различий у пациентов с ВМК женского пола в зависимости от этнической принадлежности (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.3

**Распространенность факторов риска инсульта среди мужчин
с внутримозговыми кровоизлияниями в зависимости от этнической
принадлежности**

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 92	Европеоид- ная раса n = 41	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	91 (98,9)	40 (97,6)	0,523**	
Курение, n (%)	35 (38,0)	16 (39,0)	0,914 (0,012; df = 1)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (6,5)	8 (19,5)	0,033**	0,288 (0,093-0,893)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (10,9)	2 (4,9)	0,342**	
Другие болезни сердца, n (%)	44 (47,8)	22 (53,7)	0,534 (0,386; df = 1)	
Дислипидемия, n (%)	40 (43,5)	16 (39,0)	0,631 (0,231; df = 1)	
Сахарный диабет, n (%)	7 (7,6)	2 (4,9)	0,721**	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона **2-ст. точный критерий Фишера

Таблица 4.2.4

**Распространенность факторов риска инсульта среди женщин
с внутримозговыми кровоизлияниями в зависимости от этнической
принадлежности**

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 67	Европеоид- ная раса n = 51	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	65 (97,0)	51 (100,0)	0,505**	
Курение, n (%)	12 (17,9)	8 (15,7)	0,809**	
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (7,5)	9 (17,6)	0,149**	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (6,0)	12 (23,5)	0,007*	0,206 (0,062-0,685)
Другие болезни сердца, n (%)	28 (41,8)	33 (64,7)	0,014 (6,089; df = 1)	0,392 (0,185-0,831)
Дислипидемия, n (%)	28 (41,8)	28 (54,9)	0,158 (1,996; df = 1)	
Сахарный диабет n (%)	6 (9,0)	6 (11,8)	0,761**	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона ** 2-ст. точный критерий Фишера

Среди пациентов с САК ($n = 73$, в том числе 23 мужчин (31,5%) и 50 женщин (68,5%)) проведен сравнительный анализ частот ФР в зависимости от пола (табл. 4.2.5).

Частота курения у пациентов с САК была выше среди мужчин по сопоставлению с женщинами ($p = 0,045$; $\chi^2 = 4,015$; $df = 1$; ОШ = 2,805; 95% ДИ: 1,007-7,818).

Частоты факторов риска АГ ($p = 0,096$), ФП ($p = 1,000$), инфаркт миокарда в анамнезе ($p = 0,647$), других болезней сердца ($p = 0,138$), дислипидемии ($p = 0,238$), сахарного диабета ($p = 0,301$) не имели статистически значимых различий у пациентов с САК в зависимости от пола (табл. 4.2.5).

Таблица 4.2.5

Распространенность факторов риска инсульта в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями в зависимости от пола

Фактор риска n (%)	Мужчины n = 23	Женщины n = 50	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	21 (91,3)	50 (100,0)	0,096**	
Курение, n (%)	12 (52,2)	14 (28,0)	0,045 (4,015; df = 1)	2,805 (1,007-7,818)
Фибрилляция предсердий, n (%)	2 (8,7)	4 (8,0)	1,000**	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (8,7)	3 (6,0)	0,647**	
Другие болезни сердца, n (%)	13 (56,5)	19 (38)	0,138 (2,195; df = 1)	
Дислипидемия, n (%)	9 (39,1)	27 (54)	0,238 (1,394; df = 1)	
Сахарный диабет n (%)	0 (0,0)	4 (8,0)	0,301**	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона

**2-ст. точный критерий Фишера

Среди пациентов с САК также проведен сравнительный анализ частот ФР в зависимости от этнической принадлежности (табл. 4.2.6), при этом не установлено статистически значимых различий между исследуемыми группами.

Распространенность АГ ($p = 0,515$), курения ($p = 0,599$), ФП ($p = 0,357$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,634$), других болезней сердца ($p = 0,855$), дислипидемии ($p = 0,665$), сахарного диабета ($p = 0,579$) не имела статистически значимых различий у пациентов с САК в зависимости от этнической принадлежности (табл. 4.2.6).

Таблица 4.2.6

Распространенность факторов риска инсульта в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями в зависимости от этнической принадлежности

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 51	Европеоидная раса n = 22	p^* (χ^2 ; df)
Артериальная гипертония, n (%)	50 (98,0)	21 (95,5)	0,515**
Курение, n (%)	17 (33,3)	9 (40,9)	0,599**
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (5,9)	3 (13,6)	0,357**
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (5,9)	2 (9,1)	0,634**
Другие болезни сердца, n (%)	22 (43,1)	10 (45,5)	0,855 (0,034; df = 1)
Дислипидемия, n (%)	26 (51,0)	10 (45,5)	0,665 (0,188; df = 1)
Сахарный диабет, n (%)	2 (3,9)	2 (9,1)	0,579**

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона

** 2-ст. точный критерий Фишера

В таблице 4.2.7 представлена распространенность ФР инсульта среди мужчин с САК в зависимости от этнической принадлежности.

Статистически значимых различий между этническими группами не установлено: АГ ($p = 1,000$), ФП ($p = 0,142$), курение ($p = 1,000$), инфаркт миокарда в анамнезе ($p = 1,000$) и другие болезни сердца ($p = 1,000$), дислипидемия ($p = 0,674$) (таблица 4.2.7).

Таблица 4.2.7

**Распространенность факторов риска инсульта среди мужчин
с субарахноидальными кровоизлияниями в зависимости от этнической
принадлежности**

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 14	Европеоидная раса n = 9	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	13 (92,9)	8 (88,9)	1,000	
Курение, n (%)	7 (50,0)	5 (55,6)	1,000	
Фибрилляция предсердий, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	0,142	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (7,1)	1 (11,1)	1,000	
Другие болезни сердца, n (%)	8 (57,1)	5 (55,6)	1,000	
Дислипидемия, n (%)	6 (42,9)	3 (33,3)	0,674	
Сахарный диабет, n (%)	0 (0)	0 (0)		

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

* 2-ст. точный критерий Фишера

Таблица 4.2.8

**Распространенность факторов риска инсульта среди женщин
с субарахноидальными кровоизлияниями в зависимости от этнической
принадлежности**

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 37	Европеоидная раса n = 13	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	37 (100,0)	13 (100,0)	1,000	
Курение, n (%)	10 (27,0)	4 (30,8)	1,000	
Другие болезни сердца, n (%)	14 (37,8)	5 (38,5)	1,000	
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (8,1)	1 (7,7)	1,000	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (5,4)	1 (7,7)	1,000	
Дислипидемия, n (%)	20 (54,1)	7 (53,8)	1,000	
Сахарный диабет, n (%)	2 (5,4)	2 (15,4)	0,275	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*2-ст. точный критерий Фишера

В таблице 4.2.8 представлена распространенность ФР инсульта среди пациентов с САК женского пола в зависимости от этнической принадлежности. Статистически значимых различий между этническими группами также не установлено: АГ ($p = 1,000$), ФП ($p = 1,000$), инфаркт миокарда в анамнезе ($p = 1,000$) и другие болезни сердца ($p = 1,000$), курение ($p = 1,000$), дислипидемия ($p = 1,000$), сахарный диабет ($p = 0,275$) (таб. 4.2.8).

В таблице 4.2.9 представлена распространенность ФР среди пациентов с ГИ в зависимости от этнической принадлежности. Частота ФП ($p = 0,002$; $\chi^2 = 9,307$; $df = 1$; ОШ = 0,336; 95% ДИ: 0,162-0,694), других болезней сердца ($p = 0,035$; $\chi^2 = 4,441$; $df = 1$; ОШ = 0,611; 95% ДИ: 0,386-0,968) статистически значимо меньше среди пациентов азиатской расы в сопоставлении с пациентами европеоидной расы.

Таблица 4.2.9

Распространенность факторов риска инсульта среди пациентов с геморрагическим инсультом в зависимости от этнической принадлежности

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 210	Европеоид- ная раса n = 114	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	206 (98,1)	112 (98,2)	1,000**	
Курение, n (%)	64 (30,5)	33 (28,9)	0,774 (0,082; df = 1)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	14 (6,7)	20 (17,5)	0,002 (9,307; df = 1)	0,336 (0,162-0,694)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	17 (8,1)	16 (14,0)	0,091 (2,850; df = 1)	
Другие болезни сердца, n (%)	94 (44,8)	65 (57,0)	0,035 (4,441; df = 1)	0,611 (0,386-0,968)
Дислипидемия, n (%)	94 (44,8)	54 (47,4)	0,653 (0,202; df = 1)	
Сахарный диабет, n (%)	15 (7,1)	10 (8,8)	0,600 (0,275; df = 1)	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона **2-ст. точный критерий Фишера

Распространенность АГ ($p = 1,000$), курения ($p = 0,774$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,091$), дислипидемии ($p = 0,653$), сахарного диабета ($p = 0,600$) не

имела статистически значимых различий в зависимости от этнической принадлежности (табл. 4.2.9).

В таблице 4.2.10 представлена распространенность ФР среди мужчин с ГИ в зависимости от этнической принадлежности. Частота ФП ($p = 0,010$; ОШ = 0,240; 95% ДИ: 0,082-0,704) была статистически значимо меньше среди пациентов азиатской расы в сопоставлении с пациентами европеоидной расы.

Распространенность АГ ($p = 0,594$), курения ($p = 0,778$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,550$), других болезней сердца ($p = 0,564$), дислипидемии ($p = 0,523$), сахарного диабета ($p = 0,719$) не имела статистически значимых различий в зависимости от этнической принадлежности.

Таблица 4.2.10

Распространенность факторов риска инсульта среди мужчин с геморрагическим инсультом в зависимости от этнической принадлежности

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 106	Европеоид- ная раса n = 50	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	104 (98,1)	48 (96,0)	0,594**	
Курение, n (%)	42 (39,6)	21 (42,0)	0,778 (0,080; df = 1)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (5,7)	10 (20,0)	0,010**	0,240 (0,082-0,704)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (10,4)	3 (6,0)	0,550**	
Другие болезни сердца, n (%)	52 (49,1)	27 (54,0)	0,564 (0,332; df = 1)	
Дислипидемия, n (%)	46 (43,4)	19 (38,0)	0,523 (0,407; df = 1)	
Сахарный диабет, n (%)	7 (6,6)	2 (4,0)	0,719**	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона ** 2-ст. точный критерий Фишера

В таблице 4.2.11 представлена распространенность ФР среди женщин с ГИ в зависимости от этнической принадлежности. Частота инфаркта миокарда ($p = 0,005$; ОШ = 0,240; 95% ДИ: 0,086-0,669), других болезней сердца ($p = 0,017$; $\chi^2 = 5,728$; df = 1; ОШ = 0,463; 95% ДИ: 0,246-0,874) статистически значимо меньше

среди пациентов азиатской расы в сопоставлении с пациентами европеоидной расы. Распространенность АГ ($p = 0,526$), курения ($p = 0,706$), ФП ($p = 0,127$), дислипидемии ($p = 0,238$), сахарного диабета ($p = 0,417$) не имела статистически значимых различий у женщин с ГИ в зависимости от этнической принадлежности.

Таблица 4.2.11

Распространенность факторов риска инсульта среди женщин с геморрагическим инсультом в зависимости от этнической принадлежности

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 104	Европеоид- ная раса n = 64	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертония, n (%)	102 (98,1)	64 (100,0)	0,526**	
Курение, n (%)	22 (21,2)	12 (18,8)	0,706 (0,142; df = 1)	
Другие болезни сердца, n (%)	42 (40,4)	38 (59,4)	0,017 5,728	0,463 (0,246-0,874)
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (7,7)	10 (15,6)	0,127**	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	6 (5,8)	13 (20,3)	0,005**	0,240 (0,086-0,669)
Дислипидемия, n (%)	48 (46,2)	35 (54,7)	0,238 (1,154; df = 1)	
Сахарный диабет, n (%)	8 (7,7)	8 (12,5)	0,417**	

Примечание - Другие болезни сердца включают в себя стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии

*критерий Пирсона ** 2-ст. точный критерий Фишера

Таким образом, у пациентов с ГИ такие факторы как ФП, заболевания сердца диагностировались чаще среди пациентов европеоидной расы по сравнению с пациентами азиатской расы ($p = 0,002$; $p = 0,035$ соответственно). После разделения по полу у мужчин европеоидной расы частота ФП была выше ($p = 0,010$), а у женщин выше частота инфаркта миокарда в анамнезе, других болезней сердца ($p = 0,005$ и $p = 0,017$ соответственно) по сравнению с представителями азиатской расы.

Фибрилляция предсердий ($p = 0,005$) и другие болезни сердца ($p = 0,027$) диагностировались реже среди пациентов с ВМК азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы. У пациентов с ВМК мужского пола азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы значимо реже диагностировалась ФП ($p = 0,033$), а у пациентов с ВМК женского пола азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы значимо реже диагностировались инфаркт миокарда в анамнезе ($p = 0,007$) и заболевания сердца ($p = 0,014$).

Среди пациентов с САК частота курения была выше среди мужчин по сравнению с женщинами ($p = 0,045$). Среди мужчин с САК значимых различий в распространенности ФР между этническими группами не установлено, также как и среди пациентов с САК женского пола.

4.3. Показатели липидного спектра в группах пациентов с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями

Проведено исследование в группах пациентов с ГИ молодого и среднего возраста, принадлежащих к коренным этносам Якутии азиатской расы, и в группе сравнения, сопоставимой по возрасту и этнической принадлежности, для выявления возможной ассоциации показателей липидного спектра крови с риском заболевания. Всего в группу исследования включено 266 пациентов с ГИ, в том числе 151 пациент с ВМК (103 мужчин (68,2%) и 48 женщины (31,8%)) и 115 пациентов с САК (41 мужчина (35,6%) и 74 женщины (64,3%)). Средний возраст пациентов с ВМК составил $44,6 \pm 6,8$ лет. Средний возраст пациентов с САК составил $44,6 \pm 7,7$ лет. Возраст пациентов с ВМК и САК не имел значимых различий ($p = 0,978$).

В группе сравнения было 537 здоровых лиц, в том числе 138 мужчин (25,7%) и 399 женщин (74,3%). Средний возраст лиц группы сравнения составил $42,8 \pm 11,4$ года.

4.3.1. Показатели липидного спектра крови в группах пациентов с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями

При сравнительном анализе показателей липидного спектра крови между группами пациентов с двумя формами ГИ установлено, что у пациентов с ВМК по сравнению с пациентами с САК были выше показатели липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($3,50 \pm 1,13$ ммоль/л против $3,20 \pm 1,04$ ммоль/л ($p = 0,036$)).

Значимых различий в показателях общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) не установлено ($p = 0,075$, $p = 0,092$ и $p = 0,562$ соответственно) (таблица 4.3.1.1).

Таблица 4.3.1.1

Показатели липидного спектра в группах пациентов с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями

Показатель	Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (n = 151)	Пациенты с субарахноидальными кровоизлияниями (n = 115)	p^*
Возраст, лет	$44,6 \pm 6,8$	$44,6 \pm 7,7$	0,978
ОХС, ммоль/л	$4,98 \pm 1,26$	$4,70 \pm 1,20$	0,075
ТГ, ммоль/л	$1,35 \pm 0,86$	$1,18 \pm 0,63$	0,092
ЛПНП, ммоль/л	$3,50 \pm 1,13$	$3,20 \pm 1,04$	0,036
ЛПВП, ммоль/л	$1,18 \pm 0,44$	$1,21 \pm 0,48$	0,562

*t-test

Таблица 4.3.1.2

Показатели липидного спектра среди мужчин с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями

Показатель	Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (n = 103)	Пациенты с субарахноидальными кровоизлияниями (n = 41)	p^*
Возраст, лет	46,0 [40,0; 50,0]	47,0 [40,0; 51,0]	0,437
ОХС, ммоль/л	4,70 [3,90; 5,50]	4,30 [3,70; 5,10]	0,085
ТГ, ммоль/л	1,16 [0,82; 1,76]	1,00 [0,78; 1,40]	0,246
ЛПНП, ммоль/л	3,34 [2,48; 4,00]	3,13 [2,38; 3,62]	0,133
ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,83; 1,30]	1,10 [0,70; 1,31]	0,789

* U-критерий Манна-Уитни

После разделения групп пациентов по полу не установлено статистически значимых различий в показателях липидного спектра между пациентами с ВМК и САК мужского пола: ОХС ($p = 0,437$), ТГ ($p = 0,246$), ЛПНП ($p = 0,133$) ЛПВП ($p = 0,789$) (таблица 4.3.1.2).

Среди женщин при сравнении показателей липидного спектра статистически значимые различия установлены для ЛПНП, значения которого были выше у пациентов с ВМК по сопоставлению с пациентами с САК (3,54 [3,00; 4,25] ммоль/л против 3,10 [2,60; 3,93] ммоль/л; $p = 0,029$).

Не установлено статистически значимых различий между пациентами с ВМК и САК женского пола в показателях ОХС ($p = 0,058$), ТГ ($p = 0,456$), ЛПВП ($p = 0,746$) (таблица 4.3.1.3).

Таблица 4.3.1.3.

Показатели липидного спектра в группах пациентов женского пола с внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями

Показатель	Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (n = 48)	Пациенты с субарахноидальными кровоизлияниями (n = 74)	p^*
Возраст, лет	46,0 [40,0; 50,0]	46,0 [40,0; 51,0]	1,000
ОХС, ммоль/л	5,17 [4,21; 6,00]	4,80 [3,90; 5,80]	0,058
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,76; 1,60]	1,10 [0,80; 1,46]	0,456
ЛПНП, ммоль/л	3,54 [3,00; 4,25]	3,10 [2,60; 3,93]	0,029
ЛПВП, ммоль/л	1,11 [1,00; 1,40]	1,13 [0,90; 1,50]	0,746

* U-критерий Манна-Уитни

4.3.2. Липидный спектр при внутримозговых кровоизлияниях

У пациентов с ВМК по сопоставлению с группой сравнения показатели ОХС и ЛПВП были статистически значимо ниже ($4,98 \pm 1,26$ против $5,21 \pm 0,98$, $p = 0,015$ и $1,18 \pm 0,44$ против $1,52 \pm 0,48$, $p < 0,0001$ соответственно), а показатели ТГ и ЛПНП статистически значимо выше ($1,35 \pm 0,86$ против $1,04 \pm 0,59$, $p = 0,000001$ и $3,50 \pm 1,13$ против $2,90 \pm 0,88$, $p < 0,0001$, соответственно) (таблица 4.3.2.1).

Показатели липидного спектра
в группе пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями и в группе сравнения

Показатель	Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (n = 151)	Группа сравнения (n = 537)	<i>p</i> *
Возраст, лет	44,6 ± 6,8	42,8 ± 11,4	0,06
ОХС, ммоль/л	4,98 ± 1,26	5,21 ± 0,98	0,015
ТГ, ммоль/л	1,35 ± 0,86	1,04 ± 0,59	0,000001
ЛПНП, ммоль/л	3,50 ± 1,13	2,90 ± 0,88	< 0,0001
ЛПВП, ммоль/л	1,18 ± 0,44	1,52 ± 0,48	< 0,0001

*t-test

У пациентов с ВМК мужского пола также показатели ОХС и ЛПВП были ниже по сопоставлению с мужчинами группы сравнения (4,70 [3,90; 5,50] против 5,04 [4,44; 5,67] ммоль/л, $p = 0,023$ и 1,10 [0,83; 1,30] против 1,37 [1,09; 1,64], $p = 0,000001$ соответственно).

Показатели ТГ и ЛПНП, напротив, были выше среди пациентов с ВМК по сопоставлению с группой сравнения (1,16 [0,82; 1,76] против 0,89 [0,63; 1,25] ммоль/л ($p = 0,00003$) и 3,34 [2,48; 4,00] против 2,83 [2,32; 3,42] ммоль/л ($p = 0,001$) соответственно) (таблица 4.3.2.2).

Среди женщин также показатели ЛПВП были статистически значимо ниже у пациентов с ВМК по сопоставлению с женщинами группы сравнения (1,11 [1,00; 1,40] против 1,50 [1,22; 1,80] ммоль/л, $p = 0,00001$) (таблица 4.3.2.3).

Среди женщин показатели ТГ и ЛПНП были статистически значимо выше у пациентов с ВМК по сопоставлению с группой сравнения (1,10 [0,76; 1,60] против 0,88 [0,65; 1,27] ммоль/л; $p = 0,007$ и 3,54 [3,00; 4,25] против 2,81 [2,26; 3,45] ммоль/л соответственно; $p < 0,00001$) (таблица 4.3.2.3).

Таблица 4.3.2.2

Показатели липидного спектра у мужчин с внутримозговыми кровоизлияниями и в группе сравнения

Показатель	Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (n = 103)	Группа сравнения (n = 138)	<i>p</i> *
Возраст, лет	46,0 [40,0; 50,0]	42,3 [33,3; 52,0]	0,116
ОХС, ммоль/л	4,70 [3,90; 5,50]	5,04 [4,44; 5,67]	0,023
ТГ, ммоль/л	1,16 [0,82; 1,76]	0,89 [0,63; 1,25]	0,00003
ЛПНП, ммоль/л	3,34 [2,48 ; 4,00]	2,83 [2,32; 3,42]	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,83; 1,30]	1,37 [1,09; 1,64]	0,000001

* U-критерий Манна-Уитни

Таблица 4.3.2.3

Показатели липидного спектра у женщин с внутримозговыми кровоизлияниями и в группе сравнения

Показатель	Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (n = 48)	Группа сравнения (n = 399)	<i>p</i> *
Возраст, лет	46,0 [40,0; 50,0]	42,47 [34,1; 51,8]	0,287
ОХС, ммоль/л	5,17 [4,21; 6,00]	5,26 [4,62; 5,85]	0,886
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,76; 1,60]	0,88 [0,65; 1,27]	0,007
ЛПНП, ммоль/л	3,54 [3,00; 4,25]	2,81 [2,26; 3,45]	<0,00001
ЛПВП, ммоль/л	1,11 [1,00; 1,40]	1,50 [1,22; 1,80]	0,00001

* U-критерий Манна-Уитни

4.3.3. Липидный спектр при субарахноидальных кровоизлияниях

Проведено исследование показателей липидного спектра крови в группе пациентов с САК молодого и среднего возраста и в группе сравнения (всего 652 человека). В группу пациентов были включены 115 пациентов с САК при разрыве артериальных аневризм головного мозга (41 мужчина (35,6%) и 74 женщины (64,3%)) и 537 лиц группы сравнения (138 мужчин (25,7%) и 399 женщин (74,3%)).

Средний возраст в группе САК ($44,6 \pm 7,7$ лет) и в группе сравнения ($42,8 \pm 11,4$ лет) не имел статистически значимых различий ($p = 0,098$).

Между группами пациентов с САК и группой сравнения установлены статистически значимые различия в значениях ОХС ($4,70 \pm 1,20$ ммоль/л против $5,21 \pm 0,98$ ммоль/л) и ЛПВП ($1,21 \pm 0,48$ против $1,52 \pm 0,48$ ммоль/л), значения которых были ниже у пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения ($p = 0,000002$ и $p < 0,0001$ соответственно).

Значения ТГ ($1,18 \pm 0,63$ против $1,04 \pm 0,59$ ммоль/л) и ЛПНП ($3,20 \pm 1,04$ против $2,90 \pm 0,88$ ммоль/л) были выше у пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения ($p = 0,021$ и $p = 0,001$ соответственно) (таблица 4.3.3.1).

Таблица 4.3.3.1

Показатели липидного спектра в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения

Показатель	Пациенты с субарахноидальными кровоизлияниями (n=115)	Группа сравнения (n=537)	p^*
Возраст, лет	$44,6 \pm 7,7$	$42,8 \pm 11,4$	0,098
ОХС, ммоль/л	$4,70 \pm 1,20$	$5,21 \pm 0,98$	0,000002
ТГ, ммоль/л	$1,18 \pm 0,63$	$1,04 \pm 0,59$	0,021
ЛПНП, ммоль/л	$3,20 \pm 1,04$	$2,90 \pm 0,88$	0,001
ЛПВП, ммоль/л	$1,21 \pm 0,48$	$1,52 \pm 0,48$	$< 0,0001$

*t-test

Между пациентами с САК мужского пола и лицами мужского пола группы сравнения также установлены статистически значимые различия в значениях ОХС ($4,30 [3,70; 5,10]$ против $5,04 [4,44; 5,67]$ ммоль/л, $p = 0,001$) и ЛПВП ($1,10 [0,70; 1,31]$ против $1,37 [1,09; 1,64]$ ммоль/л, $p = 0,001$), значения которых были ниже в группе пациентов. Показатели ТГ, напротив, были выше у пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения ($1,00 [0,78; 1,40]$ против $0,89 [0,63; 1,25]$ ммоль/л; $p = 0,044$). Показатели ЛПНП не имели значимых различий между

исследуемыми подгруппами (3,13 [2,38; 3,62] против 2,83 [2,32; 3,42] ммоль/л соответственно; $p = 0,285$) (таблица 4.3.3.2).

Таблица 4.3.3.2

Показатели липидного спектра у мужчин с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения

Показатель	Пациенты с субарахноидальными кровоизлияниями (n=41)	Группа сравнения (n=138)	p^*
Возраст, лет	47,0 [40,0; 51,0]	42,3 [31,4; 52,0]	0,236
ОХС, ммоль/л	4,30 [3,70; 5,10]	5,04 [4,44; 5,67]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,00 [0,78; 1,40]	0,89 [0,63; 1,25]	0,044
ЛПНП, ммоль/л	3,13 [2,38; 3,62]	2,83 [2,32; 3,42]	0,285
ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,70; 1,31]	1,37 [1,09; 1,64]	0,001

* У-критерий Манна-Уитни

Таблица 4.3.3.3

Показатели липидного спектра у женщин с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения

Показатель	Пациенты с субарахноидальными кровоизлияниями (n=74)	Группа сравнения (n=399)	p^*
Возраст, лет	46,0 [40,0; 51,0]	42,4 [34,1; 51,8]	0,134
ОХС, ммоль/л	4,80 [3,90; 5,80]	5,26 [4,62; 5,85]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,80; 1,46]	0,88 [0,65; 1,27]	0,010
ЛПНП, ммоль/л	3,10 [2,60; 3,93]	2,81 [2,26; 3,45]	0,003
ЛПВП, ммоль/л	1,13 [0,90; 1,50]	1,50 [1,22; 1,80]	<0,0001

*У-критерий Манна-Уитни

Между группами пациентов с САК женского пола и лицами женского пола группы сравнения установлены статистически значимые различия в значениях ОХС (4,80 [3,90; 5,80] против 5,26 [4,62; 5,85] ммоль/л, $p = 0,001$) и ЛПВП (1,13 [0,90; 1,50] против 1,50 [1,22; 1,80] ммоль/л, $p < 0,0001$), значения которых были ниже в группе пациентов (таблица 4.3.3.3).

Показатели ТГ и ЛПНП, напротив, были выше у пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения (1,10 [0,80; 1,46] против 0,88 [0,65; 1,27] ммоль/л; $p = 0,010$ и 3,10 [2,60; 3,93] против 2,81 [2,26; 3,45] ммоль/л соответственно; $p = 0,003$) (таблица 4.3.3.3).

Таким образом, для пациентов с ВМК характерны повышенные уровни ТГ и ЛПНП по сопоставлению с группой сравнения в общей группе ($p = 0,000001$ и $p < 0,0001$ соответственно), среди мужчин ($p = 0,00003$ и $p = 0,001$ соответственно) и женщин ($p = 0,007$ и $p < 0,00001$ соответственно).

Показатели ОХС и ЛПВП, напротив, были статистически значимо ниже среди пациентов с ВМК по сопоставлению с группой сравнения в общей группе ($p = 0,015$ и $p < 0,0001$), среди мужчин ($p = 0,023$ и $p = 0,000001$ соответственно), а показатель ЛПВП – среди женщин ($p = 0,00001$).

Среди пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения также установлены статистически значимые повышенные уровни ТГ ($p = 0,021$) и ЛПНП ($p = 0,001$) как в общей группе, так и среди женщин ($p = 0,010$ и $p = 0,003$ соответственно), и повышенный уровень ТГ среди мужчин ($p = 0,044$).

Показатели ОХС и ЛПВП также были статистически значимо ниже среди пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения в общей группе ($p = 0,000002$ и $p < 0,0001$ соответственно), среди мужчин ($p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно) и среди женщин ($p = 0,001$ и $p < 0,0001$).

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ЯКУТИИ

5.1. Этиология геморрагического инсульта

Всего в исследуемую группу пациентов с ГИ включены 1732 человек. Критерии включения в группу исследования: ГИ вследствие разрыва сосудистых аномалий головного мозга; на фоне АГ, амилоидной ангиопатии; вследствие приема антитромботической терапии. Критерии исключения: внутрочерепные кровоизлияния вследствие; травмы головного мозга; кровоизлияния в опухоль головного мозга; кровоизлияния вследствие тромбоза синусов и вен головного мозга; геморрагические трансформации ишемического инсульта; кровоизлияния на фоне системных заболеваний соединительной ткани.

В группе обследования было 1732 человек, в том числе 882 мужчины (50,9%) и 850 женщин (49,1%). Средний возраст пациентов с ГИ составил $56,7 \pm 13,4$ года (min – 16 лет, max – 96 лет). Средний возраст пациентов мужского пола был значительно меньше, чем пациентов женского пола ($54,8 \pm 12,7$ лет против $58,8 \pm 13,8$ лет, соответственно) ($p = 0,000001$, t-test).

Разрыв церебральной сосудистой аномалии явился причиной ГИ в 489 случаях (28,2%). Наиболее распространенным основным этиологическим фактором ГИ явилась АГ ($n = 1195$; 93,7%). Другими причинами ГИ были: амилоидная ангиопатия (по данным нейровизуализационных исследований) без АГ – в 25 случаях (1,4%), коагулопатия на фоне приема антитромботической терапии (в том числе 3 случая осложнений тромболитической терапии острого инфаркта миокарда) – в 23 случаях (1,3%).

По результатам неврологического и лабораторно-инструментального обследования пациентов были диагностированы следующие клинические формы ГИ: 1087 случаев ВМК (62,7%), 348 случаев САК (20,1%), 286 случаев субарахноидально-паренхиматозных кровоизлияний (СПК) (16,5%), 9 случаев изолированных внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖ) (0,5%), 2 случая субдуральных гематом нетравматического генеза (0,1%).

Церебральные сосудистые аномалии (ЦСА), которые были причиной ГИ по результатам клинического обследования, выявлены в 489 случаях, что составило 28,2% от общего числа ГИ. Среди ЦСА диагностированы артериальные аневризмы в 446 случаях (25,8% от общего числа ГИ), 26 артерио-венозных мальформаций (АВМ) (1,5%), 13 случаев кавернозных ангиом (0,75%), 4 случая болезни мойя-мойя (0,2%). В 65 случаях САК и СПК (3,8% от общего количества случаев ГИ) артериальная аневризма головного мозга не диагностирована, причиной спонтанного САК явилась АГ.

Таблица 5.1.1

Этиология геморрагического инсульта в обследованной группе
в зависимости от пола

		Мужчины (n=882) n (%)	Женщины (n=850) n (%)	p^*	χ^2 ; df = 1	ОШ (95% ДИ) для значимых различий	Общая группа (n = 1732) n (%)
1.	Церебральные сосудистые аномалии, в том числе	186 (21,1)	303 (35,6)	<0,000 1	45,279	0,482 (0,389-0,598)	489 (28,2)
1.1	артериальные аневризмы	164 (18,6)	282 (33,2)	<0,000 1	48,141	0,460 (0,369-0,574)	446 (25,8)
1.2	артерио- венозные мальформации	15 (1,7)	11 (1,3)	0,487	0,484		26 (1,5)
1.3	кавернозные ангиомы	4 (0,5)	9 (1,1)	0,171* *			13 (0,75)
1.4	болезнь мойя- мойя	3 (0,3)	1 (0,1)	0,625* *			4 (0,2)
2	Геморрагическ ий инсульт при отсутствии церебральных сосудистых аномалий	696 (78,9)	547 (64,4)	<0,000 1	45,279	2,073 (1,673-2,568)	1243 (71,8)

*критерий χ^2 Пирсона

**2-ст. точный критерий Фишера

Как следует из табл. 5.1.1, церебральные сосудистые аномалии (ЦСА) диагностировались статистически значимо реже среди мужчин по сопоставлению с женщинами (21,1% против 35,6%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 45,279$; df = 1; ОШ = 0,482; 95%

ДИ: 0,389-0,598). Данный феномен обусловлен меньшей частотой аневризм сосудов головного мозга среди мужчин по сопоставлению с женщинами (18,6% против 33,2%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 48,141$; $df = 1$; ОШ = 0,460; 95% ДИ: 0,369-0,574). Соответственно, частота ГИ при отсутствии церебральных сосудистых аномалий была значимо выше среди мужчин по сопоставлению с женщинами (78,9% против 64,4%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 45,279$; $df = 1$; ОШ = 2,073; 95% ДИ: 1,673-2,568) (таб. 21). Частота других сосудистых аномалий (АВМ, кавернозных ангиом, болезни мойя-мойя) не имела значимых различий между гендерными группами ($p = 0,487$; $p = 0,171$; $p = 0,625$, соответственно) (таблица 5.1.1).

Распределение по этническому признаку в обследованной группе было представлено следующим образом: представители коренных этносов азиатской расы (первая группа) – 1195 (68,9%), в том числе 605 мужчин (68,9%); европеоидная раса (вторая группа) – 468 (27%), в том числе 237 мужчин (50,6%); другие этносы (третья группа) – 69 пациентов (4,0%), в том числе 44 мужчины (63,8%). В дальнейшем сравнительный анализ по исследуемым характеристикам проведен между двумя наиболее многочисленными этническими группами (первой ($n = 1195$) и второй ($n = 468$) группами (всего в обеих группах 1663 пациентов с ГИ) (табл. 5.1.2).

Средний возраст пациентов коренного этноса азиатской расы был значимо меньше, чем пациентов европеоидной расы ($56,2 \pm 13,4$ лет против $58,6 \pm 13,5$ лет, соответственно) ($p = 0,0013$, t-test). Частота церебральных сосудистых аномалий среди коренного этноса азиатской расы была значимо выше, чем среди европеоидной расы ($p = 0,029$; $\chi^2 = 4,792$; $df = 1$; ОШ = 1,313; 95% ДИ: 1,028-1,676). Среди пациентов коренного этноса (первая группа, $n = 1195$) диагностировано 358 случаев церебральных сосудистых аномалий (29,9% от общего числа пациентов с ГИ данного этноса), в то время как среди пациентов европеоидной расы (вторая группа, $n = 468$) диагностировано 115 случаев (24,6%) (табл. 5.1.2). Установлены значимые различия между первой и второй группами в частоте артериальных аневризм (27,7% против 21,8%) ($p = 0,014$; $\chi^2 = 6,087$; $df = 1$; ОШ = 1,375; 95% ДИ: 1,067-1,771) (табл. 5.1.2).

Таблица 5.1.2

Этиология геморрагического инсульта в обследованной группе
в зависимости от этнической принадлежности

Причины геморрагического инсульта	Первая группа (n=1195) (n, %)	Вторая группа (n=468) (n, %)	Значение <i>p</i>	ОШ (95% ДИ) для значимых различий	Третья группа (n=69) (n, %)	Всего (n, % от общего количества ГИ) n = 1732
Церебральные сосудистые аномалии	358 (29,9)	115 (24,6)	0,029* ($\chi^2 = 4,792$; df = 1)	1,313 (1,028-1,676)	16 (23,2)	489 (28,2)
Артериальные аневризмы	331 (27,7)	102 (21,8)	0,014* ($\chi^2 = 6,087$; df = 1)	1,375 (1,067-1,771)	13 (18,8)	446 (25,7)
Артерио-венозные мальформации	15 (1,2)	8 (1,7)	0,230**		3 (4,3)	26 (1,5)
Кавернозные ангиомы	8 (0,7)	5 (1,1)	0,272**		0 (0)	13 (0,8)
Болезнь мойя-мойя	4 (0,3)	0 (0)	0,582**		0 (0)	4 (0,2)
ГИ при отсутствии церебральных сосудистых аномалий	837 (70)	353 (75,4)	0,029* ($\chi^2 = 4,792$; df = 1)	0,702 (0,592-0,979)	53 (76,8)	1243 (71,8)

*критерий χ^2 Пирсона

** 2-ст. точный критерий Фишера

В группе пациентов азиатской расы (n = 331) аневризмы диагностированы у 110 мужчин (33,2%) и у 221 женщин (66,8%). В группе пациентов европеоидной расы (n = 102) аневризмы диагностированы у 46 мужчин (45,1%) и у 56 женщин (54,9%). Доля пациентов с САК женского пола среди азиатской расы была больше, чем среди европеоидной расы (66,8% против 54,9%) ($p = 0,029$; $\chi^2 = 4,763$; df = 1; ОШ = 1,650; 95% ДИ: 1,050-2,5948)).

Другие аномалии сосудов головного мозга составили незначительную долю причин ГИ (2,5% от общего числа пациентов с ГИ). Значимых различий в частоте

данных сосудистых аномалий между двумя этническими группами не было установлено. Так, количество АВМ среди коренного этноса составило 15 случаев (1,2% от общего числа пациентов данного этноса), среди пациентов европеоидной расы данная патология составила 8 случаев (1,7%) ($p = 0,230$).

Таблица 5.1.3

Структура госпитальной летальности при геморрагическом инсульте
в зависимости от этиологии

		Всего, n	Летальные случаи, n	Госпитальная летальность, %	Доля в структуре летальных исходов, %
Общая группа		1732	470	27,1	100
1	Геморрагический инсульт при разрыве церебральных сосудистых аномалий, в том числе:	489	135	27,6	
	Субарахноидальные кровоизлияния при разрыве аневризм головного мозга	446	131	29,4	27,9
	Артериовенозные мальформации	26	3	11,5	0,6
	Кавернозные ангиомы	13	0	0	0
	Болезнь мойя-мойя	4	1	25	0,2
2	Геморрагический инсульт при отсутствии церебральных сосудистых аномалий, в том числе:	1243	335	27,6	
	Первичные внутримозговые кровоизлияния	1155	310	26,8	65,9
	Субарахноидальные кровоизлияния без подтвержденной аневризмы головного мозга	65	14	21,5	2,9
	Геморрагический инсульт на фоне гипокоагуляции	23	11	47,8	2,3

Кавернозные ангиомы были выявлены у представителей коренного этноса в 8 случаях (0,7 % от общего числа пациентов с ГИ данного этноса), среди европеоидной расы – 5 случаев (1,1%) ($p = 0,272$). ГИ вследствие болезни мойя-мойя возникла у лиц коренного этноса азиатской расы в 4 случаях, у

представителей европеоидной расы данная патология не диагностирована ($p = 0,582$) (таблица 5.1.2).

Всего в обследованной группе пациентов было 470 летальных случаев (27,1%) (таблица 5.1.3). Структура летальных случаев в зависимости от этиологии ГИ была представлена следующим образом: 131 случай ГИ при разрыве аневризм сосудов головного мозга (29,4% от общего числа САК), 3 случая – вследствие разрыва АВМ (11,5% от всех случаев АВМ), 1 случай болезни мойя-мойя (25%), 310 случаев первичных ВМК (26,8%), а также 14 случаев САК, при которых аневризма не была диагностирована (21,5%) и 11 случаев ГИ на фоне антикоагулянтной терапии (47,8%) (таблица 5.1.3). Следовательно, наибольший вклад в структуру летальности внесли первичные ВМК (65,9%), затем САК вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга (27,9%). Летальность была наибольшей при ГИ на фоне антикоагулянтной терапии (47,8%).

Таким образом, по данным проведенного исследования, ЦСА диагностировались значимо реже среди мужчин по сопоставлению с женщинами (21,1% против 35,6%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 45,279$; $df = 1$; ОШ = 0,482; 95% ДИ: 0,389-0,598). Данный феномен обусловлен меньшей частотой аневризм сосудов головного мозга среди мужчин по сопоставлению с женщинами (18,6% против 33,2%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 48,141$; $df = 1$; ОШ = 0,460; 95% ДИ: 0,369-0,574). Соответственно, частота ГИ без церебральных сосудистых аномалий была значимо выше среди мужчин по сопоставлению с женщинами ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 45,279$; $df = 1$; ОШ = 2,073; 95% ДИ: 1,673-2,568) (таб. 21). Частота других сосудистых аномалий (АВМ, кавернозных ангиом, болезни мойя-мойя) не имела значимых различий между гендерными группами ($p = 0,487$; $p = 0,171$; $p = 0,625$, соответственно).

Средний возраст пациентов коренного этноса азиатской расы статистически значимо меньше, чем пациентов европеоидной расы ($56,2 \pm 13,4$ лет против $58,6 \pm 13,5$ лет, соответственно) ($p = 0,0013$, t-test).

Частота артериальных аневризм головного мозга статистически значимо выше среди пациентов коренного этноса азиатской расы по сопоставлению с

пациентами европеоидной расы (27,7% против 21,8%) ($p = 0,014$; $\chi^2 = 6,087$; $df = 1$; ОШ = 1,375; 95% ДИ: 1,067-1,771). Доля пациентов с САК женского пола среди азиатской расы была больше, чем среди европеоидной расы (66,8% против 54,9%) ($p = 0,029$; $\chi^2 = 4,763$; $df = 1$; ОШ = 1,650; 95% ДИ: 1,050-2,5948)).

5.2. Особенности клинической картины первичных внутримозговых кровоизлияний в зависимости от пола

Проведено исследование группы пациентов с первичными ВМК в острой стадии ($n = 1155$) (ВМК, возникшие на фоне АГ, амилоидной ангиопатии или сочетания АГ с амилоидной ангиопатией). Критериями исключения были случаи ГИ вследствие разрыва сосудистой аномалии головного мозга; патологии крови; системных заболеваний; кровоизлияния в опухоль головного мозга; геморрагические трансформации ишемического инсульта, венозный инсульт.

Всего из 1155 пациентов мужчины составили большинство – 654 человек (56,6%), женщины – 501 (43,4%). Средний возраст пациентов составил $59,6 \pm 12,7$ лет (min – 16 лет, max – 91 год). Средний возраст мужчин был статистически значимо меньше, чем возраст женщин ($57,4 \pm 11,8$ лет против $62,4 \pm 13,2$ лет) ($p < 0,0001$, t-test).

В обследованной группе было 785 представителей коренного этноса азиатской расы (67,9%), в том числе 459 мужчин (58,5% от общего числа пациентов данного этноса) и 326 женщин (41,5%). Представителей европеоидной расы было 317 человек (27,4%), в том числе 159 мужчин (50,2%) и 158 женщин (49,8%). Представители других этносов составили 53 человек (4,6%) (36 мужчин (67,9%) и 17 женщин (32,1%).

Клинические проявления ВМК в дебюте заболевания были представлены общемозговыми, менингеальными, вегетативными и очаговыми симптомами.

Степень угнетения сознания и тяжесть состояния пациента при поступлении в стационар оценивали по шкале Glasgow с анализом двигательной активности, словесных ответов, сохранности ориентировки, способности к открыванию глаз (Приложение 1). В ясном сознании (15 баллов) поступили 16,0% пациентов ($n =$

185), с оценкой 13-14 баллов по шкале Glasgow поступили 41,9% пациентов (n = 485), степень угнетения сознания при этом соответствовала легкой и умеренной степени оглушения. Угнетение сознания по шкале Glasgow 9-12 баллов было диагностировано в 23% (n = 266). В крайне тяжелом состоянии поступили 18,9% пациентов (n = 219), сознание в этих случаях было угнетено до комы (оценка по шкале Glasgow 8 и менее баллов). В дебюте заболевания рвота (однократная или многократная) и тошнота зафиксированы в 329 случаях (28,5%). Судорожный синдром в дебюте заболевания выявлен в 70 случаях (6,1%), эпилептические припадки носили характер фокальных и/или генерализованных приступов. Менингеальный синдром в дебюте заболевания проявлялся гиперестезией, оболочечными симптомами (ригидность мышц затылка, симптом Кернига, симптом Брудзинского, скуловой симптом Бехтерева) и выявлен у 67,9% пациентов (n = 785). Вегетативные симптомы выявлены у всех обследованных пациентов (n = 1155) и были представлены повышением системного АД, изменением частоты и напряжения пульса, нарушениями дыхания, изменением окраски кожных покровов.

Очаговая симптоматика в дебюте заболевания выявлена у 1099 пациентов (95,2%) и была представлена двигательными, чувствительными, зрительными нарушениями, нарушениями высших корковых функций. Очаговая симптоматика в острейшем периоде заболевания не наблюдалась у 56 пациентов (4,8%), клинические проявления заболевания у них были представлены в виде общемозговой и вегетативной симптоматики.

Двигательные нарушения (плегия, парезы, атаксия, дискинезии) разной степени выраженности диагностированы у 1066 пациентов (92,3%). Глазодвигательные расстройства выявлены у 867 пациентов (59,8%). Нарушения поверхностной и глубокой чувствительности выявлены у 832 пациентов, что составило 72,0% от числа обследованных пациентов. Зрительные расстройства в виде выпадений полей зрения диагностированы у 166 пациентов, что составило 14,4% от общего количества пациентов.

Локализация внутримозговых гематом

Тип гематомы	n (%)	Локализация	n (% от общего количества ВМК данного типа)
Медиальная	272 (23,5)	таламус	133 (48,9%)
		таламус с распространением на внутреннюю капсулу	77 (28,3%)
		таламус с распространением в желудочки мозга и в средний мозг	62 (22,8%)
Латеральная	358 (30,9)	базальные ядра	176 (49,1%)
		базальные ядра с распространением кровоизлияния на часть внутренней капсулы и белого вещества головного мозга	88 (24,6%)
		базальные ядра с распространением кровоизлияния на всю внутреннюю капсулу и на белое вещество полушарий мозга	94 (26,3%)
Лобарная	207 (17,9)	лобная доля	40 (19,3%)
		теменная доля	65 (31,4%)
		височная доля	52 (25,1%)
		затылочная доля	50 (24,1%)
В стволе мозга	84 (7,3)	мост мозга	63 (75%)
		продолговатый мозг	2 (2,4%)
		смешанная локализация	19 (22,6%)
В мозжечке	62 (5,4)	полушария мозжечка	56 (90,3%)
		червь мозжечка	3 (4,8%)
		смешанная, с распространением кровоизлияния на покрышку моста мозга, с прорывом крови в полость IV желудочка	3 (4,8%)
Мозолистое тело	3 (0,3)		
Смешанная локализация	136 (11,8)		
Множественные гематомы	33 (2,9)		

Нарушения в виде афазий диагностированы у 291 пациентов (25,2%), дизартрические нарушения разной степени выраженности диагностированы у 848 пациентов (73,4%). Нарушения глотания разной степени выраженности диагностированы у 923 пациентов (79,9%).

По результатам нейровизуализационного исследования в обследованной группе ($n = 1155$) диагностировано 272 медиальные гематомы (23,5%), 358 латеральных (30,9%), 207 лобарных гематом (17,9%), 84 гематомы с локализацией в стволе мозга (7,3%), 62 гематомы в мозжечке (5,4%), 3 кровоизлияния в мозолистое тело (0,3%), 136 гематом смешанной локализации (11,8%), 33 кровоизлияния с множественной локализацией (2,9%) (таблица 5.2.1).

Среди медиальных гематом ($n = 272$) кровоизлияния только в таламус составили 133 случая (48,9% от количества гематом данной локализации), кровоизлияния в таламус с распространением на внутреннюю капсулу – в 77 случаях (28,3%), кровоизлияния в таламус с проникновением крови в желудочки мозга и в средний мозг – 62 случая (22,8%).

Латеральные гематомы ($n = 358$) в 176 случаях локализовались только в базальных ядрах (49,1%), в 88 случаев – в базальных ядрах с распространением на часть внутренней капсулы и белого вещества головного мозга (24,6%), в 94 случаях – в базальных ядрах с распространением на всю внутреннюю капсулу или ее большую часть, а также на белое вещество полушарий мозга (26,3%).

Лобарные гематомы ($n = 207$) в 40 случаях локализовались в лобных долях (19,3%), в 65 случаях – в теменных (31,4%), в 52 – в височных (25,1%), в 50 – в затылочных долях (24,1%).

Большинство гематом в стволе мозга ($n = 84$) локализовалось в мосту – 63 случая (75%), кровоизлияния в продолговатом мозге диагностированы в 2 случаях (2,4%), смешанная локализация с захватом нескольких отделов ствола мозга диагностирована в 19 случаях (22,6%).

Кровоизлияния в мозжечок ($n = 62$) в 56 случаях локализовались в полушариях (90,3%), в 3 случаях – в черве мозжечка (4,8%). В 3 случаях гематома

распространялась на покрышку моста мозга, с прорывом крови в полость IV желудочка (4,8%) (табл. 5.2.1).

Средний объем супратенториальных гематом составил $29,05 \text{ см}^3 \pm 32,6 \text{ см}^3$. Объем гематом имел значимые различия в зависимости от локализации ($p < 0,0001$) (критерий Краскела-Уоллиса). Наибольший объем имели гематомы смешанного типа. Медиана объема медиальных гематом составила $8,00 [3,7; 16,1] \text{ см}^3$, латеральных гематом $15,0 [7,0; 33,0] \text{ см}^3$, лобарных гематом $18,6 [7,0; 39,0] \text{ см}^3$, смешанных гематом $82,2 [60,0; 109,0] \text{ см}^3$.

Результаты сравнительного анализа факторов риска инсульта, клинических данных и демографических характеристик пациентов с ВМК в зависимости от пола приведены в таблице 5.2.2.

Средний возраст мужчин с ВМК был статистически значимо меньше, чем возраст женщин ($57,4 \pm 11,8$ против $62,4 \pm 13,2$ лет) ($p < 0,0001$, t-test).

АГ диагностирована в 97,8% ($n = 1130$), в том числе у 97,8% мужчин ($n = 640$) и 97,8% женщин ($n = 490$). АГ III степени диагностирована у 84,6% пациентов с ВМК ($n = 956$), АГ II степени диагностирована у 12,5% ($n = 141$), АГ I степени – у 2,9% ($n = 33$). Частота АГ не имела статистически значимых различий между гендерными группами ($p = 0,949$) (таблица 5.2.2).

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) диагностирована в 78 случаях (6,7%), в том числе у 5,7% мужчин и 8,2% женщин ($p = 0,090$). Диагноз ЦАА был классифицирован как “вероятный” согласно Бостонским критериям диагностики церебральной амилоидной ангиопатии [14] (Приложение 10) и установлен на основании данных нейровизуализационных исследований (МРТ головного мозга) и клинических данных. В 23 случаях у мужчин (3,5%) и 30 случаях у женщин (5,9%) ЦАА сочеталась с АГ. В 25 случаях (14 мужчин (2,1%) и 11 женщин (2,2%)) у пациентов с ВМК церебральная амилоидная ангиопатия не сочеталась с АГ. Частота случаев диагностированной ЦАА не имела статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола ($p = 0,090$).

**Клиническая характеристика внутримозговых кровоизлияний
в зависимости от пола**

Параметр	Мужчины (n=654)	Женщины (n=501)	<i>p</i> *	χ^2 Пирсона; df = 1; ОШ (95% ДИ)	Общая группа n=1155
Возраст, лет	57,4 ± 11,8	62,4 ± 13,2	<0,0001**		
Локализация гематомы, n (%), в т.ч.					
медиа́льная	151 (23,1)	121 (24,2)	0,673	0,178	272 (23,5)
латеральная	214 (32,7)	144 (28,7)	0,147	2,100	358 (30,9)
лобарная	102 (15,6)	105 (20,9)	0,019	5,544; 0,697 (0,515- 0,942)	207 (17,9)
в стволе мозга	53 (8,1)	31 (6,2)	0,214	1,545	84 (7,3)
в мозжечке	34 (5,2)	28 (5,6)	0,771	0,085	62 (5,4)
смешанная	83 (12,7)	53 (10,6)	0,270	1,218	136 (11,8)
множественная	16 (2,4)	17 (3,4)	0,339	0,916	33 (2,9)
гематомы мозолистого тела	1 (0,2)	2 (0,4)	0,582****		3 (0,4)
Объем супратенториальных гематом, см ³	31,02 ± 34,4	26,4 ± 29,8	0,035**		
Объем гематом в стволе мозга (см ³)	5,6 [2,7; 10,00]	6,0 [3,0; 10,00]	0,720***		
Объем гематом в мозжечке (см ³)	8,5 [4,8; 24]	8,9 [3,0; 17,0]	0,441***		
Прорыв крови в желудочки мозга, n (%)	255 (38,9)	181 (36,1)	0,319	0,990	436 (37,7)
Острая окклюзионная гидроцефалия, n (%)	86 (13,1)	74 (14,8)	0,429	0,624	160 (13,8)
Смещение срединных структур	160 (24,5)	120 (23,9)	0,806	0,060	280 (24,2)
Эписиндром в дебюте заболевания, n (%)	41 (6,3)	31 (6,2)	0,955	0,003	72 (6,2)
Цереброкардиальный синдром, n (%)	17 (2,6)	13 (2,6)	0,988	0,001	30 (2,6)

Параметр	Мужчины (n=654)	Женщины (n=501)	p*	χ^2 Пирсона; df = 1	Общая группа n=1155
Инфаркт миокарда острый, n (%)	18 (2,7)	11 (2,2)	0,549	0,359	29 (2,5)
Пневмония, n (%)	93 (14,2)	73 (14,6)	0,866	0,028	166 (14,3)
Острое кровотечение из ЖКТ	16 (2,4)	10 (2,0)	0,609	0,262	26 (2,2)
Синдром полиорганной недостаточности, n (%)	6 (0,9)	5 (1,0)	1,000****		11 (1,0)
Тромбэмболия легочных артерий, n (%)	10 (1,5)	16 (3,2)	0,058	3,572	26 (2,2)
Артериальная гипертония, n (%)	640 (97,8)	490 (97,8)	0,949	0,004	1130 (97,8)
Сахарный диабет II типа, n (%)	41 (6,3)	54 (10,8)	0,006	7,642	95 (8,2)
Фибрилляция предсердий, n (%)	57 (8,7)	36 (7,2)	0,344	0,897	93 (8,1)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	162 (24,8)	141 (28,1)	0,197	1,668	303 (26,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	65 (9,9)	50 (9,9)	0,981	0,001	115 (9,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	287 (43,9)	250 (49,9)	0,042	4,128	537 (46,5)
Церебральная амилоидная ангиопатия, n (%)	37 (5,7)	41 (8,2)	0,090	2,875	78 (6,7)
Гиперхолестеринемия, n (%)	35 (5,3)	56 (11,2)	0,0003	13,266	91 (7,9)
Тромбоцитопения, n (%)	22 (3,4)	26 (5,2)	0,123	2,474	48 (4,2)
Гепатит, n (%)	97 (14,8)	66 (13,2)	0,123	2,374	163 (14,1)
Цирроз печени, n (%)	6 (0,9)	9 (1,8)	0,202**	1,710	15 (1,3)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	18 (2,7)	8 (1,6)	0,232**	1,721	26 (2,2)
Нефропатия, n (%)	56 (8,6)	47 (9,4)	0,628	0,234	103 (8,9)
Коагулопатия, n (%)	40 (6,1)	45 (9,0)	0,060	3,546	85 (7,4)
Прием антикоагулянтов	13 (2,0)	12 (2,4)	0,637	0,222	25 (2,2)
ОНМК в анамнезе, n (%)	129 (19,7)	72 (14,4)	0,017	5,656	201 (17,4)
Хирургическое удаление гематомы, n (%)	110 (16,8)	65 (12,9)	0,071	3,263	175 (15,1)
Летальные исходы, n (%)	173 (26,4)	139 (27,7)	0,668	0,184	312 (27,0)

*критерий Пирсона χ^2 **t-test *** U-критерий Манна-Уитни
****2-ст. точный критерий Фишера

Такие факторы риска инсульта как гиперхолестеринемия и сахарный диабет диагностировались статистически значимо чаще у женщин, чем у мужчин ($p = 0,0003$; $\chi^2 = 13,266$; $df = 1$ и $p = 0,006$; $\chi^2 = 7,642$; $df = 1$ соответственно), также как и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ($p = 0,042$; $\chi^2 = 4,128$; $df = 1$). Частота перенесенного ОНМК в анамнезе была выше у мужчин по сопоставлению с женщинами (19,7% против 14,4%) ($p = 0,017$; $\chi^2 = 5,656$, $df = 1$). Частота эпизиндрома в дебюте заболевания не имела статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола ($p = 0,955$). Значимых различий в частоте таких осложнений заболевания как прорыв крови в желудочки мозга ($p = 0,319$), развитие ООГ ($p = 0,429$), цереброкардиальный синдром ($p = 0,996$), острый инфаркт миокарда ($p = 0,549$), ТЭЛА ($p = 0,058$), пневмония ($p = 0,866$), синдром полиорганной недостаточности (СПОН) ($p = 1,000$) в зависимости от пола не установлено. Частота случаев диагностированной коагулопатии в острейшем периоде заболевания не имела статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола ($p = 0,060$). Частота случаев предшествующего заболеванию приема пациентами антикоагулянтов также не имела значимых различий между мужчинами и женщинами ($p = 0,637$).

Хирургическое удаление гематомы было проведено в 16,8% случаев у пациентов мужского пола ($n = 110$) и у 12,9% пациентов женского пола ($n = 65$). Частота хирургических вмешательств по удалению гематомы не имела статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола ($p = 0,071$) (таблица 5.2.2).

Госпитальная летальность при ВМК между пациентами мужского и женского пола (26,4% против 27,7% соответственно) не имела статистически значимых различий ($p = 0,668$) (таблица 5.2.2).

Между гендерными группами установлены различия в частоте гематом определенной локализации. Частота гематом лобарной локализации среди мужчин была статистически значимо меньше, чем среди женщин (15,6% против 20,9%) ($p = 0,019$; $\chi^2 = 5,544$; $df = 1$; ОШ = 0,697; 95% ДИ: 0,515-0,942) (таблица 5.2.2).

У пациентов мужского пола диагностированы 151 гематома медиальной локализации (23,1%), латеральной – 214 (32,7%), лобарной – 102 (15,6%), с локализацией в стволе мозга – 53 (8,1%), в мозжечке – 34 (5,2%), смешанной локализации – 83 (12,7%). Множественные гематомы диагностированы в 16 случаях (2,4%), гематомы мозолистого тела – в 1 случае (0,2%) (таблица 5.2.2).

У пациентов мужского пола среди гематом медиальной локализации (n = 151) диагностировано 75 кровоизлияний в таламус (49,7% от общего количества гематом данной локализации), кровоизлияния в таламус с распространением на внутреннюю капсулу составили 44 случаев (29,1%), кровоизлияния в таламус с проникновением крови в желудочки мозга и в средний мозг составили 32 случая (21,2%).

Гематомы латеральной локализации составили 214 случаев, в том числе 104 кровоизлияния только в базальные ядра (48,6%), 51 случая (23,8%) – в базальные ядра с распространением на часть внутренней капсулы и белого вещества головного мозга, 59 случаев (27,6%) – в базальные ядра с распространением на всю внутреннюю капсулу или ее большую часть, а также на белое вещество полушарий мозга.

Лобарные гематомы у мужчин диагностированы в 102 случаях, в том числе в 15 случаях кровоизлияния локализовались в лобных долях (14,7%), в 25 случаях – в теменных (24,5%), в 26 – в височных (25,5%), в 36 случаях – в затылочных долях (35,3%).

Гематомы в стволе мозга составили 53 случая, в том числе в мосту – 42 случая (79,2% от количества гематом данной патологии), смешанная локализация с распространением на нескольких отделов ствола мозга диагностирована в 11 случаях (20,8%).

Кровоизлияния в мозжечок диагностированы 34 случаях, в том числе в полушариях мозжечка в 30 случаях (88,2%), в 2 случаях – в черве мозжечка (5,9%), в 2 случаях гематома распространялась на покрышку моста мозга с прорывом крови в IV желудочек (5,9%).

У пациентов женского пола диагностировано 121 гематома медиальной локализации (24,2%), латеральной – 144 (28,7%), лобарной – 105 (20,9%), с локализацией в стволе мозга – 31 (6,2%), в мозжечке – 28 (5,6%), смешанной – 53 (10,6%), множественные гематомы – 17 (3,4%), гематомы мозолистого тела – 2 (0,4%) (таблица 5.2.2).

Среди гематом медиальной локализации ($n = 121$) у женщин диагностированы кровоизлияния в таламус в 58 случаях (47,9% от количества гематом данной локализации), кровоизлияния в таламус с распространением на внутреннюю капсулу – в 33 случае (27,3%), кровоизлияния в таламус с проникновением крови в желудочки мозга и в средний мозг – в 30 случаях (24,8%).

Латеральные гематомы среди пациентов женского пола диагностированы в 144 случае, в 72 случаях кровоизлияния локализовались в базальных ядрах (50,0%), в 37 случаях – в базальных ядрах с распространением на часть внутренней капсулы и белого вещества головного мозга (25,7%), в 35 случаях – в базальных ядрах с распространением на всю внутреннюю капсулу или ее большую часть, а также на белое вещество полушарий мозга (24,3%).

Лобарные гематомы диагностированы в 105 случаях, в том числе в 26 случаях кровоизлияния локализовались в лобных долях (24,8%), в 40 случаях – в теменных (38,1%), в 25 – в височных (23,8%), в 14 – в затылочных долях (13,3%).

Гематомы в стволе мозга ($n = 31$) среди женщин были диагностированы в мосту – 21 случая (67,7%), кровоизлияния в продолговатом мозге диагностированы в 2 случаях (6,4%), смешанная локализация с захватом нескольких отделов ствола мозга диагностирована в 8 случаях (25,8%).

Кровоизлияния в мозжечок диагностированы в 28 случаях, в том числе кровоизлияния в полушария мозжечка в 26 случаях (92,8%), в черве мозжечка – 1 (3,6%), в 1 случае кровоизлияние распространилось в покрывку моста с прорывом крови в полость IV желудочка (3,6%).

Гематомы смешанной локализации у пациентов женского пола диагностированы в 53 случаях (10,6%), множественные гематомы – 17 (3,4%), гематомы мозолистого тела – в 2 случаях (0,4%).

Средний объем супратенториальных гематом в общей группе составил $29,05 \pm 32,6 \text{ см}^3$. Средний объем гематом супратенториальной локализации у пациентов мужского пола ($31,02 \pm 34,4 \text{ см}^3$) был статистически значимо больше, чем у пациентов женского пола ($26,4 \pm 29,8 \text{ см}^3$) ($p = 0,035$, t-test) (рис. 5.2.1).

Объем гематом с локализацией в стволе мозга не имел статистически значимых различий между гендерными группами ($5,6 [2,7; 10,0] \text{ см}^3$ у мужчин и $6,0 [3,0; 10,00]$ у женщин, $p = 0,720$), также как и объем гематом в мозжечке ($8,5 [4,8; 24]$ против $8,9 [3,0; 17,0] \text{ см}^3$ соответственно, $p = 0,441$) (таблица 5.2.2).

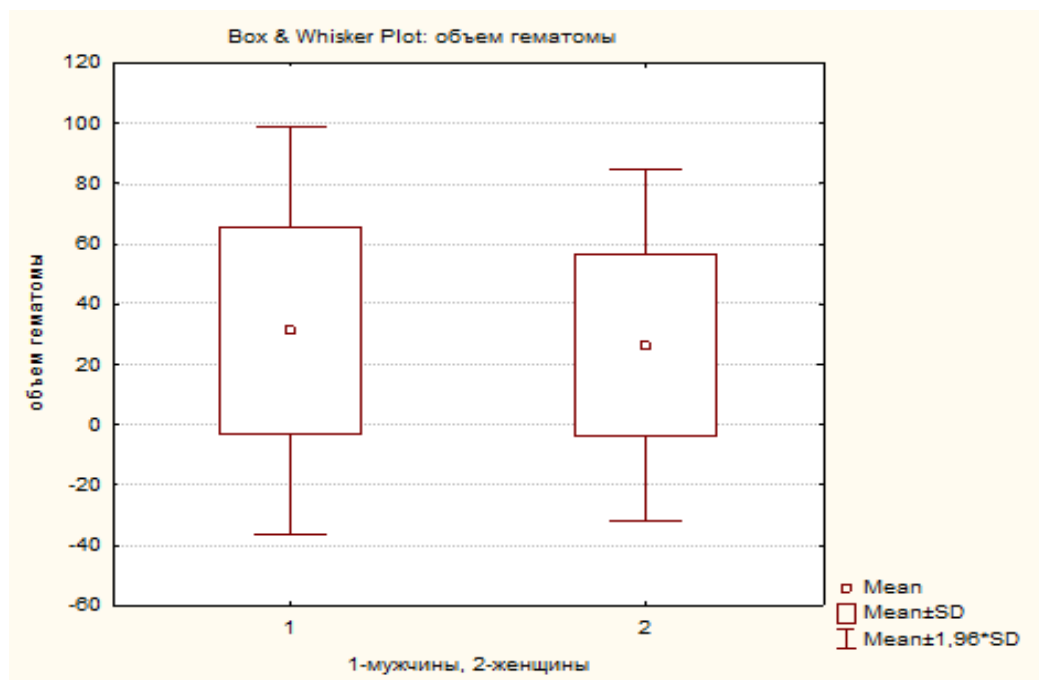


Рисунок 5.2.1. Объем супратенториальных внутримозговых гематом в зависимости от пола (см^3)

Динамика выраженности неврологического дефицита по шкалам NIHSS и Glasgow исследована в группе из 594 выживших пациентов с ВМК, в том числе 337 мужчин (56,7%) и 257 женщин (43,3%) (таблица 5.2.3).

Средний балл по шкале NIHSS при поступлении в стационар составил $13,1 \pm 9,5$ баллов. В обследованной группе количество пациентов с неврологическим дефицитом 0 баллов по шкале NIHSS в дебюте заболевания составило 30 случаев (5%); легкая степень неврологического дефицита (1-8 баллов по шкале NIHSS) – 188 случаев (31,6%); неврологический дефицит средней тяжести (9-12 баллов) – 86

случаев (14,5%); выраженный неврологический дефицит (13-15 баллов) – 79 случаев (13,3%); неврологический дефицит крайней степени тяжести (16-34 баллов) – 206 случаев (34,7%), более 34 баллов – 5 случаев (0,8%).

Выраженность неврологической симптоматики по шкале NIHSS в дебюте заболевания не имела статистически значимых различий между мужчинами и женщинами ($12,8 \pm 9,4$ против $13,5 \pm 9,7$ ($p = 0,380$)) (таблица 5.2.3).

Средний балл о шкале Glasgow при поступлении в стационар составил $12,5 \pm 3,3$ балла. Количество пациентов, госпитализированных в ясном сознании с оценкой 15 баллов по шкале Glasgow составило 255 случаев (42,9%); 11-14 баллов, оглушение – 197 случаев (33,2%); 8-10 баллов, сопор – 81 случай (13,7%); 4-7 баллов, кома – 48 (8,1%); 3 балла, смерть мозга – 13 случаев (2,2%). Выраженность общемозговой симптоматики в дебюте заболевания по шкале Glasgow не имела статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола ($12,7 \pm 3,1$ против $12,3 \pm 3,5$ ($p = 0,113$)) (таблица 5.2.3).

Оценка неврологического дефицита в конце острого периода (на 28 сутки заболевания) была проведена в группе из 466 выживших пациентов с ВМК, в том числе 267 мужчин (57,3%) и 199 женщин (42,7%). Неврологический дефицит по шкале NIHSS в конце острого периода у выживших пациентов с ВМК ($n = 466$) не имел значимых статистически различий между пациентами мужского и женского пола ($6,3 \pm 6,8$ против $6,2 \pm 7,3$ баллов) ($p = 0,870$, t-test).

Функциональные исходы заболевания в конце острого периода не имели статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола. Средний балл по модифицированной шкале Рэнкин (mRS) у пациентов мужского и женского пола составил $2,5 \pm 1,5$ против $2,4 \pm 1,6$ баллов, соответственно ($p = 0,607$), средний балл по шкале мобильности Ривермид составил $8,1 \pm 5,0$ против $7,9 \pm 5,2$ баллов ($p = 0,695$), соответственно (таблица 5.2.3).

Неврологическая симптоматика у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями в зависимости от пола

Параметр	n ¹	n ²	Пациенты мужского пола	Пациенты женского пола	p*
Шкала Glasgow в дебюте заболевания, баллы	337	257	12,7 ± 3,1	12,3 ± 3,5	0,113
Шкала NIHSS в дебюте заболевания, баллы	337	257	12,8 ± 9,4	13,5 ± 9,7	0,380
Шкала NIHSS в конце острого периода, баллы	267	199	6,3 ± 6,8	6,2 ± 7,3	0,870
Шкала Рэнкин в конце острого периода, баллы	267	199	2,5 ± 1,5	2,4 ± 1,6	0,607
Шкала Ривермид в конце острого периода, баллы	267	199	8,1 ± 5,0	7,9 ± 5,2	0,695

n¹ количество пациентов мужского пола

n² количество пациентов женского пола

*t-test

Таким образом, средний возраст пациентов с ВМК составил $59,6 \pm 12,7$ лет, при этом средний возраст мужчин был меньше, чем возраст женщин ($57,4 \pm 11,8$ лет против $62,4 \pm 13,2$ лет) ($p < 0,0001$).

Между гендерными группами установлены различия в частоте гематом определенной локализации. Частота гематом лобарной локализации среди мужчин была статистически значимо меньше, чем среди женщин (15,6% против 20,9%) ($p = 0,019$; $\chi^2 = 5,544$; $df = 1$; ОШ = 0,697; 95% ДИ:0,515-0,942).

Средний объем гематом супратенториальной локализации у пациентов мужского пола ($31,02 \pm 34,4$ см³) был статистически значимо больше, чем у пациентов женского пола ($26,4 \pm 29,8$ см³) ($p = 0,035$).

Значимых различий в частоте таких осложнений заболевания как прорыв крови в желудочки мозга ($p = 0,319$), развитие ООГ ($p = 0,429$), цереброкардиальный синдром ($p = 0,988$), острый инфаркт миокарда ($p = 0,549$), ТЭЛА ($p = 0,058$), пневмония ($p = 0,866$), СПОН ($p = 1,000$) в зависимости от пола не установлено. Частота перенесенного ОНМК в анамнезе была выше у мужчин по сопоставлению с женщинами (19,7% против 14,4%) ($p = 0,017$; $\chi^2 = 5,656$, $df = 1$), в то время как частоты гиперхолестеринемии и сахарного диабета

диагностировались статистически значимо чаще у женщин, чем у мужчин ($p = 0,0003$; $\chi^2 = 13,266$; $df = 1$ и $p = 0,006$; $\chi^2 = 7,642$; $df = 1$ соответственно), также как и ХСН ($p = 0,042$; $\chi^2 = 4,128$; $df = 1$).

Частота хирургических вмешательств по удалению гематомы, а также госпитальная летальность при ВМК не имели статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола ($p = 0,071$ и $p = 0,668$, соответственно). Функциональные исходы в конце острого периода заболевания у выживших пациентов не имели статистически значимых различий по шкале Рэнкин ($p = 0,607$) и по шкале Ривермид ($p = 0,695$) между гендерными группами.

5.3. Особенности клинической картины первичных внутримозговых кровоизлияний в зависимости от этнической принадлежности

Проведен сравнительный анализ частот факторов риска инсульта, клинической картины и демографических характеристик ВМК между двумя наиболее распространенными этническими группами (первая группа: представители коренных этносов Якутии азиатской расы, $n = 785$; вторая группа: представители европеоидной расы, $n = 317$).

Таблица 5.3.1

Локализация внутримозговых гематом
в зависимости от этнического признака

Локализация	Азиатская раса ($n = 785$)	Европеоидная раса ($n = 317$)	p^*	χ^2 Пирсона; $df = 1$; ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Медиальная	183 (23,3)	79 (24,9)	0,570	0,323
Латеральная	258 (32,9)	84 (26,5)	0,039	4,278; 1,358 (1,016-1,816)
Лобарная	148 (18,8)	51 (16,1)	0,280	1,167
В стволе мозга	55 (7,0)	23 (7,2)	0,884	0,021
В мозжечке	39 (4,9)	19 (6)	0,490	0,476
Смешанная	78 (9,9)	52 (16,4)	0,003	9,078; 0,562 (0,385-0,821)
Мозолистое тело	3 (0,4)	0 (0)	0,561**	
Множественная	21 (2,6)	9 (2,8)	0,880	0,023

*критерий χ^2 Пирсона

**2-ст. точный критерий Фишера

Локализация внутримозговых гематом в зависимости от этнического признака приведена в таблице 5.3.1.

В группе пациентов коренных этносов азиатской расы ($n = 785$) диагностировано 183 гематомы медиальной локализации (23,3%), латеральной – 258 (32,9%), лобарной – 148 (18,8%), в стволе мозга – 55 (7,0%), в мозжечке – 39 (4,9%), смешанной локализации – 78 (9,9%). Множественные гематомы диагностированы в 21 случае (2,6%), в 3 случаях гематомы локализовались в мозолистом теле (0,4%) (таблица 5.3.1).

Среди 183 гематом медиальной локализации кровоизлияния в таламус составили 91 случай (49,7% от общего количества гематом данной локализации); в таламус с распространением на внутреннюю капсулу – 49 (26,8%); кровоизлияния в таламус с проникновением крови в желудочки мозга и в средний мозг – 43 случая (23,5%).

Гематомы латеральной локализации ($n = 258$) включили 120 кровоизлияний только в базальные ядра (46,5%), 66 кровоизлияний в базальные ядра с распространением на часть внутренней капсулы и белого вещества головного мозга (25,6%), 72 кровоизлияния в базальные ядра с распространением на всю внутреннюю капсулу или ее большую часть, а также на белое вещество полушарий мозга (27,9%).

Лобарные гематомы диагностированы в 148 случаях, в том числе в 31 случаях кровоизлияния локализовались в лобных долях (20,9% от общего количества гематом данной локализации), в 39 случаях – в теменных (26,3%), в 38 – в височных (25,7%), в 40 – в затылочных долях (27,0%).

Гематомы в стволе мозга составили 55 случаев, в том числе в варолиевом мосту – 41 случай (74,5%); локализация в продолговатом мозге составила 2 случая (3,6%); смешанная локализация с захватом нескольких отделов ствола мозга диагностирована в 12 случаях (21,8%).

Кровоизлияния в мозжечок диагностированы в 39 случаях, в том числе в полушариях мозжечка в 35 случаях (89,7%), в 1 случае – в черве мозжечка (2,6%),

в 3 случаях – кровоизлияние распространилось в покрывку моста с прорывом крови в полость IV желудочка (7,7%).

У пациентов европеоидной расы ($n = 317$) диагностировано 79 гематом медиальной локализации (24,9%), латеральной – 84 (26,5%), лобарной – 51 (16,1%), в стволе мозга – 23 (7,2%), в мозжечке – 19 (6%), смешанной – 52 (16,4%), множественные гематомы – 9 (2,8%) (таблица 5.3.1).

Из 79 гематом медиальной локализации кровоизлияния в таламус составили 36 случая (45,6% от общего количества гематом данной локализации), кровоизлияния в таламус с распространением на внутреннюю капсулу – 25 случаев (31,6%), кровоизлияния в таламус с проникновением крови в желудочки мозга и в средний мозг – 18 случаев (22,8%).

Латеральные гематомы диагностированы в 84 случае, в 46 случаях кровоизлияния локализовались в базальных ядрах (54,8%), в 18 случаях – в базальных ядрах с распространением на часть внутренней капсулы и белого вещества головного мозга (21,4%), в 20 случаях – в базальных ядрах с распространением на всю внутреннюю капсулу или ее большую часть, а также на белое вещество полушарий мозга (23,8%).

Лобарные гематомы диагностированы в 51 случаях, в том числе в 7 случаях кровоизлияния локализовались в лобных долях (13,7%), в 25 случаях – в теменных (49%), в 12 – в височных (23,5%), в 7 – в затылочных долях (13,7%).

Доля гематом с локализацией в стволе мозга составила 23 случая, в том числе в варолиевом мосту – 17 случаев (73,9%), смешанная локализация с захватом нескольких отделов ствола мозга диагностирована в 6 случаях (26,1%).

Кровоизлияния в мозжечок диагностированы в 19 случаях, в том числе кровоизлияния в полушария мозжечка в 18 случаях (94,7%), в 1 случае – кровоизлияние в червь мозжечка (5,3%).

Установлены статистически значимые различия в частоте гематом определенной локализации в зависимости от этнического признака. У пациентов азиатской расы чаще диагностировались гематомы латеральной локализации (32,9% против 26,5% соответственно; $p = 0,039$; $\chi^2 = 4,278$; $df = 1$; ОШ = 1,358; 95%

ДИ: 1,016-1,816, а у пациентов европеоидной расы – гематомы смешанной локализации (9,9% против 16,4% соответственно; $p = 0,003$; $\chi^2 = 9,078$; $df = 1$; ОШ = 0,562; 95% ДИ: 0,385-0,821) (таблица 5.3.1).

В таблице 5.3.2 представлена клиническая характеристика ВМК в зависимости от этнического признака.

Средний возраст пациентов азиатской расы по сопоставлению с европеоидной расой был статистически значимо меньше ($59,1 \pm 12,5$ лет против $61,4 \pm 13,1$ лет; $p = 0,006$) (t-test).

Наиболее распространенной причиной ВМК была АГ как среди пациентов коренного этноса азиатской расы (97,6%), так и среди пациентов европеоидной расы (98,4%) ($p = 0,497$). Вероятный диагноз церебральной амилоидной ангиопатии по данным нейровизуализационных исследований был диагностирован среди пациентов азиатской расы в 7,3%, среди европеоидной расы в 6,3% ($p = 0,575$) (таблица 5.3.2).

Среди пациентов европеоидной расы по сопоставлению с азиатской расой статистически значимо чаще встречались такие заболевания сердечно-сосудистой системы как ИБС ($p = 0,005$; $\chi^2 = 7,820$; $df = 1$), ФП ($p = 0,011$; $\chi^2 = 6,450$; $df = 1$), инфаркт миокарда в анамнезе ($p = 0,004$; $\chi^2 = 8,379$; $df = 1$), а также гиперхолестеринемия ($p = 0,022$; $\chi^2 = 5,279$, $df = 1$). Частота эписиндрома в дебюте заболевания не имела статистически значимых различий между этническими группами ($p = 0,392$). Распространенность таких осложнений как прорыв крови в желудочки мозга ($p = 0,054$); ООГ ($p = 0,124$), цереброкардиальный синдром ($p = 1,000$), острый инфаркт миокарда ($p = 0,095$), пневмония ($p = 0,453$), ТЭЛА ($p = 0,062$), кровотечение из желудочно-кишечного тракта ($p = 0,823$), СПОН ($p = 0,523$), частота предшествующего заболеванию приема пациентами антикоагулянтов ($p = 0,494$) не имели статистически значимых различий между этническими группами. Смещение срединных структур головного мозга диагностировалось статистически значимо чаще среди пациентов европеоидной расы по сравнению с азиатской расой (22,5% против 28,4%; $p = 0,040$; $\chi^2 = 4,200$, $df = 1$) (таблица 5.3.2).

Хирургическое удаление гематомы было проведено в 15,9% у пациентов с ВМК азиатской расы и у 14,5% пациентов европеоидной расы ($p = 0,558$) (таблица 5.3.2).

Таблица 5.3.2.
Клиническая характеристика внутримозговых кровоизлияний
в зависимости от этнического признака

Параметр	Азиатская раса (n=785)	Европеоидная раса (n=317)	p	χ^2 Пирсона; df = 1; ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Возраст, лет	59,1 ± 12,5	61,4 ± 13,1	0,006**	
Объем супратенториальных гематом (см ³)	27,4 ± 30,7	33,4 ± 36,8	0,014**	
объем гематом в стволе мозга (см ³)	5,6 [3,0; 8,3]	7,8 [2,7; 15,0]	0,333***	
объем гематом в мозжечке (см ³)	9,2 [4,7; 21,0]	6,9 [3,8; 12,0]	0,534***	
Прорыв крови в желудочки мозга, n (%)	283 (36,1)	134 (42,9)	0,054	3,715
Смещение срединных структур	177 (22,5)	90 (28,4)	0,040	4,200; 0,734 (0,546-0,987)
ООГ, n (%)	101 (12,9)	52 (16,4)	0,124	2,364
Эписиндром, n (%)	53 (6,8)	17 (5,4)	0,392	0,732
Цереброкардиальный синдром, n (%)	21 (2,7)	8 (2,5)	1,000****	
Инфаркт миокарда острый, n (%)	16 (2,04)	12 (3,8)	0,095	2,784
Пневмония, n (%)	110 (14,01)	50 (15,8)	0,453	0,564
Тромбэмболия легочных артерий, n (%)	13 (1,7)	11 (3,5)	0,062	3,488
СПОН, n (%)	7 (0,9)	4 (1,3)	0,523****	
Острое кровотечение из ЖКТ, n (%)	19 (2,4)	6 (1,9)	0,823****	
Артериальная гипертония, n (%)	766 (97,6)	312 (98,4)	0,497****	
Сахарный диабет II типа, n (%)	67 (8,5)	25 (7,9)	0,724	0,124
Фибрилляция предсердий, n (%)	53 (6,7)	36 (11,4)	0,011	6,450; 0,565 (0,362-0,862)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	186 (23,7)	101 (31,8)	0,005	7,820; 0,664 (0,498-0,886)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	64 (8,1)	44 (13,9)	0,004	8,379; 0,551 (0,366-0,828)

Параметр	Азиатская раса (n=785)	Европеоидная раса (n=317)	<i>p</i>	χ^2 Пирсона; df = 1
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	351 (44,7)	162 (51,1)	0,054	3,707
Гиперхолестеринемия, n (%)	52 (6,6)	34 (10,7)	0,022	5,279; 0,590 (0,375-0,929)
Тромбоцитопения, n (%)	30 (3,8)	14 (4,4)	0,648	0,208
Патология печени, n (%)	112 (14,3)	41 (12,9)	0,562	0,336
Цирроз печени, n (%)	14 (1,8)	1 (0,31)	0,081****	
Церебральная амилоидная ангиопатия, n (%)	57 (7,3)	20 (6,3)	0,575	0,315
Нефропатия, n (%)	71 (9,04)	31 (9,8)	0,703	0,145
Коагулопатия, n (%)	39 (4,9)	21 (6,6)	0,273	1,204
ОНМК в анамнезе, n (%)	137 (17,4)	54 (17,03)	0,868	0,027
Прием антикоагулянтов	15 (1,9)	8 (2,5)	0,494****	
Злоупотребление алкоголем, n (%)	21 (2,7)	3 (1,0)	0,184****	
Хирургическое удаление гематомы, n (%)	125 (15,9)	46 (14,5)	0,558	0,344
Госпитальная летальность, n (%)	187 (23,8)	109 (34,4)	<0,001	12,826 0,597 (0,449-0,793)

*критерий Пирсона χ^2 **t-test *** U-критерий Манна-Уитни
****2-ст. точный критерий Фишера

Средний объем супратенториальных гематом у пациентов коренного этноса азиатской расы был статистически значимо меньше, чем у пациентов европеоидной расы ($27,4 \pm 30,7$ см³ против $33,4 \pm 36,8$ см³) ($p = 0,014$, t-test) (таблица 5.3.2).

При сравнении объема гематом с локализацией в стволе мозга между пациентами коренного этноса и европеоидной расы не установлено статистически значимых различий ($5,6$ [3,0; 8,3] против $7,8$ [2,7; 15,0] см³ соответственно; $p = 0,333$), также как и в объеме гематом в мозжечке ($9,2$ [4,7; 21,0] против $6,9$ [3,8; 12,0] см³ соответственно; $p = 0,534$, U-критерий Манна-Уитни) (таблица 5.3.2).

Средний объем супратенториальных гематом у пациентов мужского пола европеоидной расы составил $36,1 \pm 39,1 \text{ см}^3$ и не имел статистически значимых различий по сравнению с пациентами мужского пола азиатской расы ($29,6 \pm 32,4 \text{ см}^3$) ($p = 0,06$, t-test).

Среди женщин средний объем супратенториальных гематом у пациентов коренного этноса азиатской расы ($24,5 \pm 27,7 \text{ см}^3$) был статистически значимо меньше, чем у европеоидной расы ($30,9 \pm 33,9 \text{ см}^3$) ($p = 0,04$, t-test).

Динамика неврологической симптоматики в зависимости от этнической принадлежности исследована в группе выживших пациентов с ВМК ($n = 574$), в том числе у 413 пациентов азиатской расы (71,9%) и 161 пациентов европеоидной расы (28,04%) (таблица 5.3.3).

Таблица 5.3.3.

Неврологическая симптоматика у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями в этнических группах

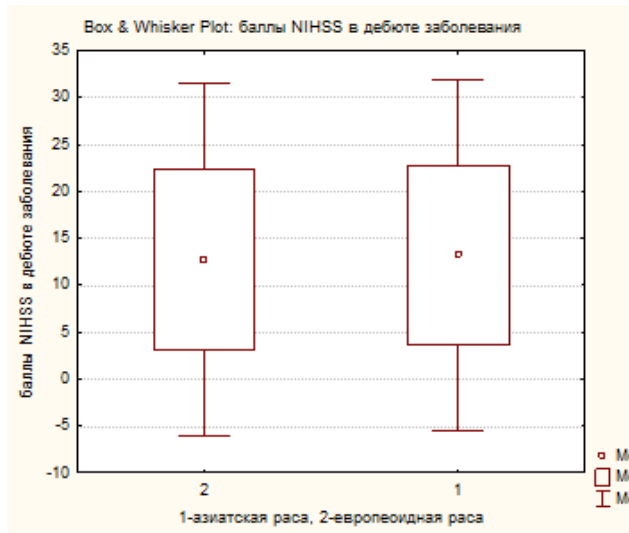
Параметр	n ¹	n ²	Пациенты азиатской расы	Пациенты европеоидной расы	p* (t-test)
Шкала Glasgow в дебюте заболевания, баллы	413	161	$12,5 \pm 3,2$	$12,5 \pm 3,3$	0,921
Шкала NIHSS в дебюте заболевания, баллы	413	161	$13,2 \pm 9,5$	$12,7 \pm 9,5$	0,598
Шкала NIHSS в конце острого периода, баллы	330	120	$6,3 \pm 7,1$	$6,3 \pm 6,9$	0,968
Шкала Рэнкин в конце острого периода, баллы	330	120	$2,4 \pm 1,5$	$2,5 \pm 1,5$	0,952
Шкала Ривермид в конце острого периода, баллы	330	120	$8,1 \pm 5,0$	$7,8 \pm 5,2$	0,638

n¹ количество пациентов коренного этноса азиатской расы

n² количество пациентов европеоидной расы

Средний балл NIHSS, отражающий выраженность неврологической симптоматики в дебюте заболевания, не имел статистически значимых различий между пациентами коренного этноса азиатской расы по сравнению с европеоидной расой: $13,2 \pm 9,5$ против $12,7 \pm 9,5$ соответственно ($p = 0,598$) (рис. 5.3.1) (таблица 5.3.3).

Шкала NIHSS, баллы



Шкала Glasgow, баллы



Рисунок 5.3.1. Баллы NIHSS и Glasgow в дебюте заболевания у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями европеоидной и азиатской рас

Выраженность общемозговой симптоматики в дебюте заболевания (по шкале Glasgow) у пациентов двух этнических групп не имела значимых различий: $12,5 \pm 3,2$ против $12,5 \pm 3,3$ ($p = 0,921$) (рис. 5.3.1) (таблица 5.3.3).

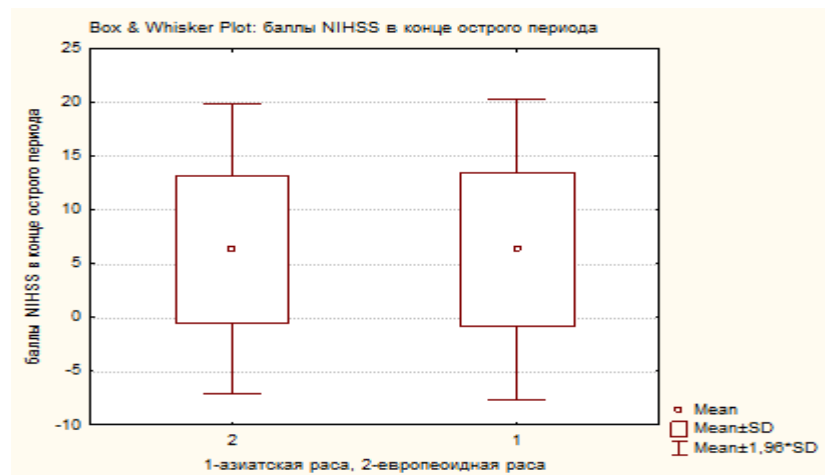


Рисунок 5.3.2. Баллы NIHSS у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями в конце острого периода в этнических группах

В группе выживших пациентов с ВМК ($n = 330$ в азиатской группе, $n = 120$ в европеоидной группе) в конце острого периода инсульта исходы заболевания не имели статистически значимых различий между группами пациентов азиатской и

европеоидной рас: средний балл NIHSS $6,3 \pm 7,1$ против $6,3 \pm 6,9$ соответственно ($p = 0,968$) (рис. 5.3.2) (таблица 5.3.3).

Функциональные исходы в конце острого периода не имели значимых различий между группами пациентов азиатской и европеоидной рас: средний балл Рэнкин $2,4 \pm 1,5$ против $2,5 \pm 1,5$ соответственно ($p = 0,952$); средний балл по шкале Ривермид $8,1 \pm 5,0$ против $7,8 \pm 5,2$ соответственно ($p = 0,638$) (таблица 5.3.3) (рис. 5.3.2 и рис. 5.3.3).

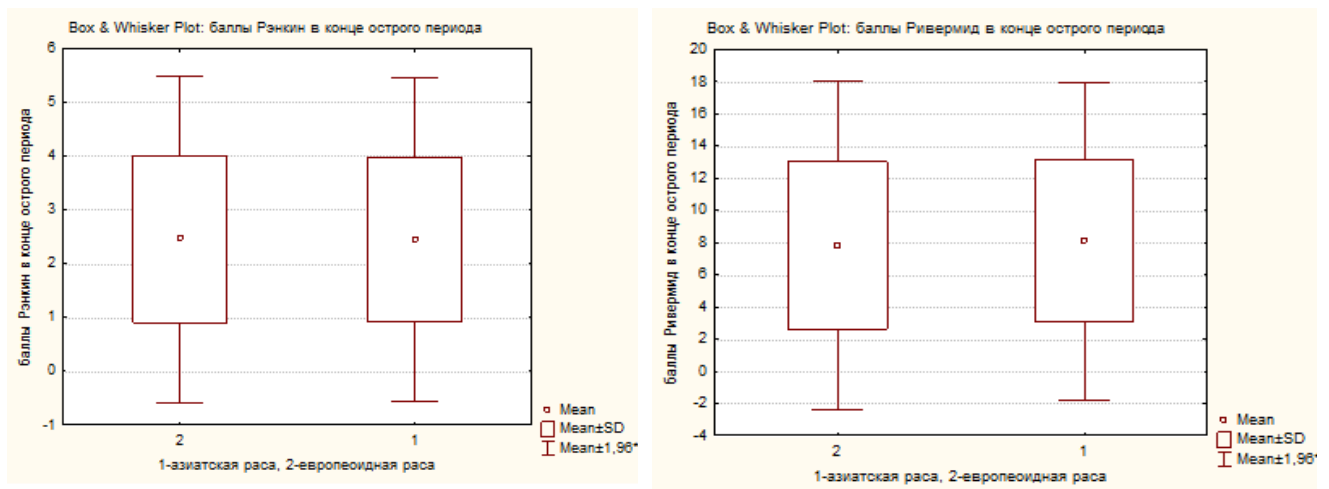


Рисунок 5.3.3. Баллы Рэнкин и Ривермид у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями в конце острого периода в этнических группах

Среди пациентов мужского пола между азиатской и европеоидной расами не установлено статистически значимых различий в средних значениях баллов NIHSS и Glasgow в дебюте заболевания ($12,8 \pm 9,1$ против $12,2 \pm 10,3$ баллов ($p = 0,638$) и $12,8 \pm 2,9$ против $12,5 \pm 3,4$ баллов ($p = 0,502$) соответственно). Среди выживших пациентов в конце острого периода инсульта между этническими группами не установлено значимых различий в баллах по шкале NIHSS ($6,5 \pm 7,1$ против $5,7 \pm 6,1$ баллов, $p = 0,445$), по шкале Рэнкин ($2,5 \pm 1,5$ против $2,4 \pm 1,5$ баллов, $p = 0,828$), по шкале Ривермид ($8,2 \pm 4,9$ против $8,2 \pm 5,1$ баллов, $p = 0,981$). Среди женщин между пациентами азиатской и европеоидной рас не установлено статистически значимых различий в средних значениях баллов NIHSS и Glasgow в дебюте заболевания ($13,7 \pm 10,1$ против $13,1 \pm 8,8$ баллов ($p = 0,669$) и $12,1 \pm 3,6$ против $12,6 \pm 3,3$ баллов ($p = 0,319$) соответственно). Среди выживших пациентов в конце

острого периода инсульта между этническими группами не установлено значимых различий в баллах NIHSS ($6,0 \pm 7,3$ против $6,9 \pm 7,6$ баллов, $p = 0,427$), в баллах по шкале Рэнкин ($2,4 \pm 1,6$ против $2,5 \pm 1,6$ баллов, $p = 0,743$), в баллах по шкале Ривермид ($7,9 \pm 5,1$ против $7,5 \pm 5,3$ баллов, $p = 0,566$) соответственно.

Таким образом, средний возраст пациентов с ВМК азиатской расы был статистически значимо меньше по сравнению с пациентами европеоидной расы ($59,1 \pm 12,5$ лет против $61,4 \pm 13,1$ лет ($p = 0,006$)).

У пациентов азиатской расы чаще диагностировались гематомы латеральной локализации (32,9% против 26,5% соответственно; $p = 0,039$; $\chi^2 = 4,278$; $df = 1$; ОШ = 1,358; 95% ДИ: 1,016-1,816, а у пациентов европеоидной расы – гематомы смешанной локализации (9,9% против 16,4% соответственно; $p = 0,003$; $\chi^2 = 9,078$; $df = 1$; ОШ = 0,562; 95% ДИ: 0,385-0,821).

Средний объем супратенториальных гематом у пациентов коренного этноса азиатской расы был статистически значимо меньше, чем у пациентов европеоидной расы ($27,4 \pm 30,7$ см³ против $33,4 \pm 36,8$ см³) ($p = 0,014$). Среди пациентов женского пола коренного этноса азиатской расы средний объем супратенториальных гематом ($24,5 \pm 27,7$ см³) был статистически значимо меньше, чем у пациентов женского пола европеоидной расы ($30,9 \pm 33,9$ см³) ($p = 0,04$).

Смещение срединных структур головного мозга диагностировались статистически значимо чаще среди пациентов европеоидной расы по сравнению с азиатской расой (28,4% против 22,5% соответственно; $p = 0,040$; $\chi^2 = 4,200$, $df = 1$). Хирургическое удаление гематомы было проведено в 15,9% у пациентов с ВМК азиатской расы и у 14,5% пациентов европеоидной расы ($p = 0,558$). В группе выживших пациентов с ВМК в конце острого периода инсульта функциональные исходы по шкале Рэнкин ($p = 0,952$) и по шкале Ривермид ($p = 0,638$) не имели значимых различий между группами пациентов азиатской и европеоидной рас.

Госпитальная летальность была ниже у пациентов азиатской расы по сопоставлению с европеоидной расой (23,8% против 34,4%) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 12,826$, $df = 1$; ОШ = 0,597; 95% ДИ: 0,449-0,793).

5.4. Прогнозирование исходов внутримозговых кровоизлияний

В группе пациентов с ВМК были проанализированы риски следующих исходов заболевания: риск летального исхода в острый период инсульта, а также риск неблагоприятного функционального исхода среди выживших пациентов.

Для прогнозирования летального исхода ВМК в остром периоде заболевания был проведен логистический регрессионный анализ, в качестве зависимой переменной была использована бинарная переменная «Исход инсульта» с двумя категориями: 0 – выжили; 1 – летальный исход.

В качестве потенциальных предикторов летального исхода ВМК в анализ были включены:

- Номинальные дихотомические переменные с градациями: наличие признака – 1, отсутствие признака – 0 (АГ, сахарный диабет, ФП, ИБС, ПИКС, наличие нефропатии, гиперхолестеринемия, предшествующего заболеванию применения антикоагулянтов, наличие коагулопатии, злоупотребления алкоголем, гепатита, церебральной амилоидной ангиопатии, ОНМК в анамнезе, прорыва крови в желудочки мозга, острой окклюзионной гидроцефалии, цереброкардиального синдрома, смещения срединных структур головного мозга, пневмонии, инфаркта миокарда в острой стадии инсульта, кровотечения из желудочно-кишечного в острой стадии ГИ, наличие синдрома полиорганной недостаточности, хирургическое лечение гематом).

- Номинальные переменные: пол (градации: 1 – мужской, 2 – женский), этническая принадлежность (градации: 1 – коренной этнос, 2 – европеоидная раса, 3 – другие); локализация гематомы (градации: локализация гематомы (1 – медиальная, 2 – латеральная, 3 – лобарная, 4 – в стволе мозга, 5 – в мозжечке, 6 – смешанная).

- Непрерывные количественные переменные: возраст (количество лет), объем гематомы (мл), уровни ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП (ммоль/л), уровни МНО, АЧТВ, ПТИ, количество тромбоцитов ($n \times 10^9$);

- Порядковые переменные: выраженность неврологической симптоматики в дебюте заболевания по шкалам Glasgow (баллы) и NIHSS (баллы).

Ограничениями включения в группу анализа были: наличие данных о неврологическом дефиците по шкалам NIHSS и Glasgow в дебюте заболевания; данные об оценке степени инвалидизации после инсульта по модифицированной шкале Рэнкин (приложение 3).

Из общей группы первичных ВМК ($n = 1155$) в анализ были включены 583 случая ВМК (50,5%). В анализируемой группе пациентов было 132 летальных случая (22,6% от общего количества включенных в анализ случаев).

В результате логистического регрессионного анализа построена модель риска летального исхода с хорошей прогностической способностью, коэффициент конкордации составил 94% ($\chi^2 = 374,4$, $df = 9$, $p < 0,001$). Значение $-2\log$ составило 249,3; критерия Хосмера-Лемешова – 0,094; R квадрата Нэйджелкерка – 0,72. На конечном этапе модель прогнозирования включала следующие предикторы: объем гематомы, баллы Glasgow в дебюте заболевания, смещение срединных структур головного мозга по данным нейровизуализационных исследований; оперативное удаление гематомы; наличие алкоголизма в анамнезе, наличие сахарного диабета, осложнения заболевания в виде пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, цереброкардиального синдрома (таблица 5.4.1).

На летальный исход влияли такие характеристики гематомы как объем и воздействие на срединные структуры головного мозга. Наиболее значимым предиктором летального исхода было смещение срединных структур головного мозга по данным нейровизуализационных исследований, при наличии которого риск летального исхода возрастал в 24,6 раза. При этом влияние объема гематомы на исход было менее значимо и имело отношение шансов 1,03.

Значимым предиктором исхода заболевания являлась выраженность неврологической симптоматики по шкале Glasgow в дебюте заболевания, количество баллов которой было обратно ассоциировано с риском летального исхода с отношением шансов 0,80. Следовательно, на вероятность летального исхода наибольшее влияние оказывает смещение срединных структур головного мозга, возникающее вследствие объемного воздействия на ствол мозга образовавшейся гематомой и вторичным отеком головного мозга. Суммирующее

влияние данных двух факторов оказывает решающее влияние на вероятность летального исхода. Большой объем гематомы и смещение срединных структур головного мозга обуславливают выраженную общемозговую симптоматику, вследствие чего количество баллов по шкале Glasgow было обратно ассоциировано с риском летального исхода.

Таблица 5.4.1.

Коэффициенты логистической регрессии прогноза летального исхода
внутричерепных кровоизлияний

Предиктор	B	SE	χ^2 Вальда	p	ОШ (95% ДИ)
$\chi^2=374,47, df = 9, p < 0,001$. Конкордантность 94%					
Объем гематомы, мл	0,028	0,008	12,504	< 0,001	1,03 (1,01-1,05)
Баллы Glasgow в дебюте заболевания	- 0,229	0,053	18,50	< 0,001	0,80 (0,72-0,88)
Смещение срединных структур ГМ	3,204	0,369	75,56	< 0,001	24,6 (11,9-50,75)
Хирургическое лечение ВМК	- 2,976	0,631	22,265	< 0,001	0,05 (0,15 -0,18)
Сахарный диабет	1,024	0,506	4,087	0,043	2,78 (1,03-7,51)
Алкоголизм	2,507	0,606	17,1	< 0,001	12,26 (3,74-40,23)
ТЭЛА	2,440	0,929	6,907	0,009	11,48 (1,86-70,85)
Цереброкардиальный синдром	3,497	1,415	6,106	0,013	33,02 (2,06-528,9)
Пневмония	0,875	0,384	5,198	0,023	2,39 (1,13-5,09)

Примечание. B – регрессионные коэффициенты; SE – стандартная ошибка; df – число степеней свободы; p – достигнутый уровень значимости; ОШ (95 % ДИ) – отношение шансов с 95 % доверительными интервалами

Наличие осложнений заболевания также влияло на исход. Риск летального исхода был ассоциирован с объемом гематомы ($p = 0,001$; ОШ = 1,03; 95% ДИ: 1,01-1,05) и воздействием ВМК на срединные структуры головного мозга ($p < 0,001$; ОШ = 24,6; 95% ДИ: 11,9-50,75). Значение влияния цереброкардиального синдрома на риск летального исхода следует считать незначимым вследствие широкого диапазона доверительного интервала по результатам анализа (2,06-528,9). Наличие у пациента сахарного диабета и алкоголизма также увеличивало риск летального исхода (отношение шансов 2,8 и 12 раз соответственно). Хирургическое удаление

гематомы было обратно ассоциировано с риском летального исхода (отношение шансов 0,05).

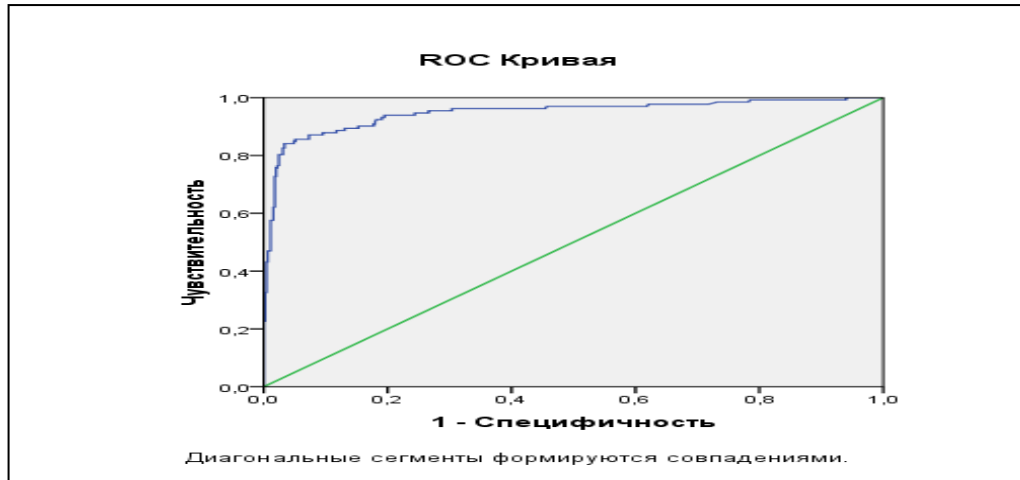


Рисунок 5.4.1. ROC-кривая регрессионной функции прогноза летального исхода внутримозговых кровоизлияний

При построении ROC-кривой площадь под кривой составила 0,95 (95% ДИ: 0,92-0,97) (рис. 5.4.1). На основании оценки площади под кривой полученную модель можно расценить как обладающую хорошей прогностической способностью с чувствительностью 98%, специфичностью 82%.

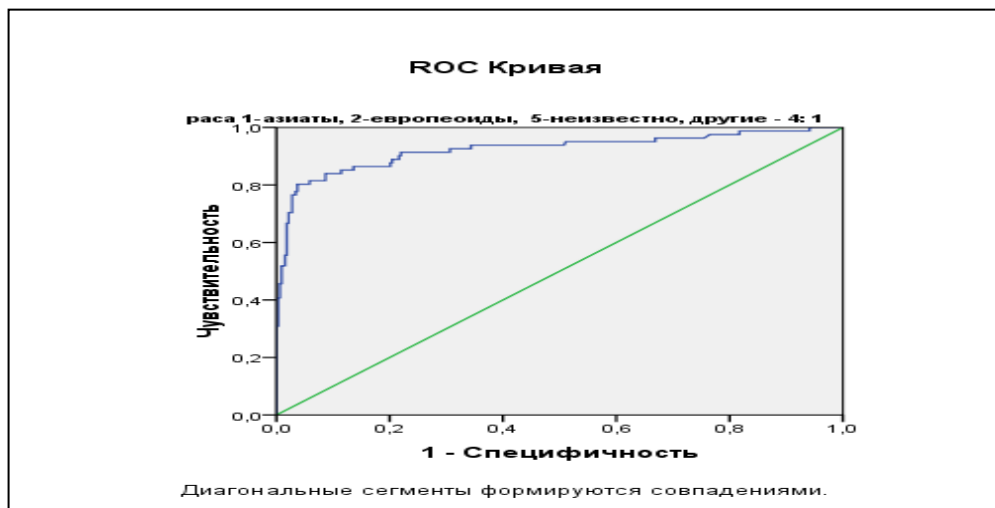


Рисунок 5.4.2. ROC-кривая регрессионной функции прогноза летального исхода внутримозговых кровоизлияний у пациентов азиатской расы

При анализе полученной модели в группе пациентов с ВМК азиатской расы ($n = 404$) площадь под ROC-кривой регрессионной функции прогноза летального

исхода составила 0,92 (95% ДИ: 0,88-0,96) (рис. 5.4.2). Летальность в острый период инсульта в данной группе составила 20,0% (n = 81).

При анализе полученной модели в группе пациентов с ВМК европеоидной расы (n = 159) площадь под ROC-кривой регрессионной функции прогноза летального исхода составила 0,99 (95% ДИ: 0,97-1,00) (рис. 5.4.3). Летальность в данной группе пациентов с ВМК составила 27,7% (n = 44).

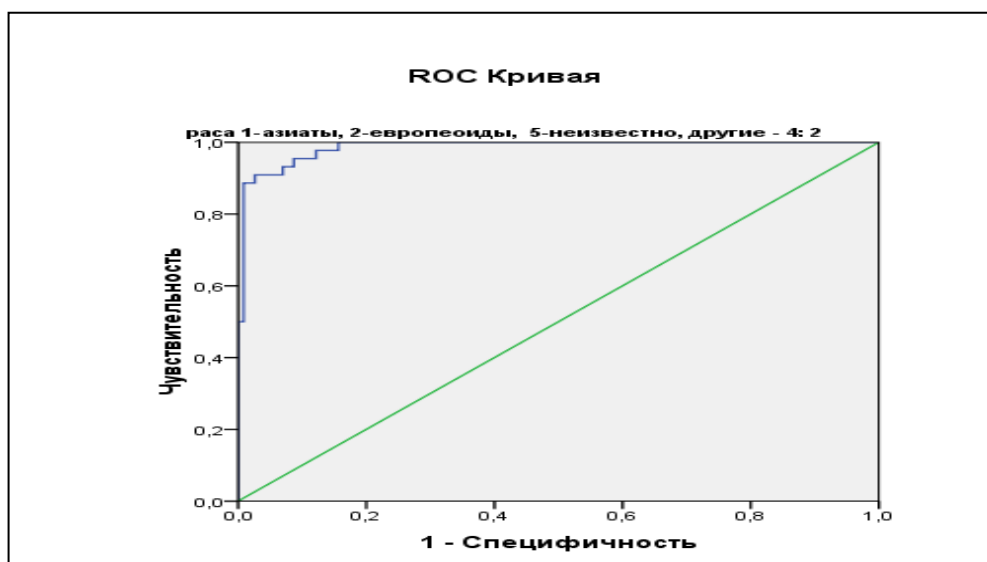


Рисунок 5.4.3. ROC-кривая регрессионной функции прогноза летального исхода внутримозговых кровоизлияний у пациентов европеоидной расы

Таким образом, полученная модель прогнозирования исхода летального исхода ВМК показала высокую прогностическую способность как в общей группе, так и в группах пациентов азиатской и европеоидной рас.

Для определения прогноза функционального исхода заболевания среди выживших пациентов с ВМК была проанализирована модель, в качестве зависимой переменной для которой выбрали исход заболевания в соответствии с неврологическим дефицитом в конце острого периода, оцененный по шкале Рэнкин.

За зависимую переменную приняли бинарную переменную “Функциональный исход” с градациями: благоприятный исход (код 0) и неблагоприятный исход (код 1). Благоприятный исход (оценка по шкале Рэнкин от 0 до 3 баллов включительно) соответствовал следующим условиям: 0 баллов – нет

симптомов; 1 балл – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов, пациент при этом способен выполнять все повседневные обязанности; 2 балла – легкое нарушение жизнедеятельности, пациент не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но в состоянии справляется с собственными делами без посторонней помощи; 3 балла – умеренное нарушение жизнедеятельности, пациенту требуется некоторая помощь, однако он способен ходить без посторонней помощи. Неблагоприятный исход соответствовал следующим критериям: оценка по шкале Рэнкин 4 балла – выраженное нарушение жизнедеятельности, пациент не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи; 5 баллов – тяжелое нарушение жизнедеятельности, пациент прикован к постели, требуется постоянный присмотр персонала (Приложение 3).

В качестве потенциальных предикторов для регрессионного анализа были выбраны параметры, которые использовались для модели прогнозирования летального исхода ВМК. Оценка качества модели прогноза проведена с применением ROC-анализа и построения кривой.

В анализ был включен 441 случай ВМК из общей группы ($n = 1155$) (38,2% от общего количества ВМК). Благоприятный исход с оценкой 1-3 балла по шкале Рэнкин диагностирован у 302 пациентов (68,5%), неблагоприятный исход с оценкой 4-5 баллов по шкале Рэнкин – у 139 пациентов (31,5%). В результате логистического регрессионного анализа построена модель неблагоприятного функционального исхода с хорошей прогностической способностью, конкордантность 79,6% ($\chi^2 = 154,4$, $df = 4$, $p < 0,001$). Значение $-2\log$ составило 395,3; критерия Хосмера-Лемешова – 0,161; R квадрата Нэйджелкерка – 0,42. Установлены следующие предикторы исхода у выживших пациентов с ВМК: объем гематомы, наличие прорыва крови в желудочки мозга, выраженность неврологического дефицита в дебюте заболевания по баллам Glasgow и NIHSS (таблица 5.4.2).

Предикторами неблагоприятного функционального исхода ВМК у выживших пациентов к концу острого периода заболевания были большой объем

гематомы (отношение шансов 1,01), выраженная неврологическая симптоматика по шкале NIHSS (отношение шансов 1,17). Напротив, высокий балл по шкале Glasgow в дебюте заболевания был обратно ассоциирован с неблагоприятным исходом (отношение шансов 0,82). При наличии прорыва крови в желудочки мозга риск неблагоприятного функционального исхода возрастал в 2,4 раза. Таким образом, на риск неблагоприятного функционального исхода решающее влияние оказывает тяжесть инсульта в дебюте заболевания, которая обусловлена следующими факторами: объемом гематомы и наличием прорыва крови в желудочки мозга, которые, в свою очередь, влияют на клиническую картину, оцененную по шкалам NIHSS и Glasgow.

Таблица 5.4.2.

Коэффициенты логистической регрессии прогноза неблагоприятного функционального исхода у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями

Предиктор	B	SE	χ^2 Вальда	p	ОШ (95% ДИ)
$\chi^2 = 154,36, df = 4, p < 0,001$. Конкордантность 79,6%.					
Объем гематомы, мл	0,015	0,006	5,476	0,016	1,01 (1,00-1,03)
Прорыв крови в желудочки мозга	0,891	0,267	11,5	0,001	2,44 (1,44-4,01)
Баллы Glasgow в дебюте заболевания	- 0,196	0,017	127,018	< 0,001	0,822 (0,79- 0,85)
Баллы NIHSS в дебюте заболевания	0,157	0,020	64,49	< 0,001	1,17 (1,13-1,22)
Константа	-3,224	0,290	123,2		0,04

Примечание. B – регрессионные коэффициенты; SE – стандартная ошибка; df – число степеней свободы; p – достигнутый уровень значимости; ОШ (95% ДИ) – отношение шансов с 95% доверительными интервалами

Для данной модели регрессионной функции прогноза функционального исхода заболевания площадь под ROC-кривой составила 0,85 (95% ДИ: 0,81-0,88) (рис. 5.4.4). Следовательно, полученную модель можно расценить как обладающую

достаточно хорошей прогностической способностью. Чувствительность составила 59%, специфичность – 89%.

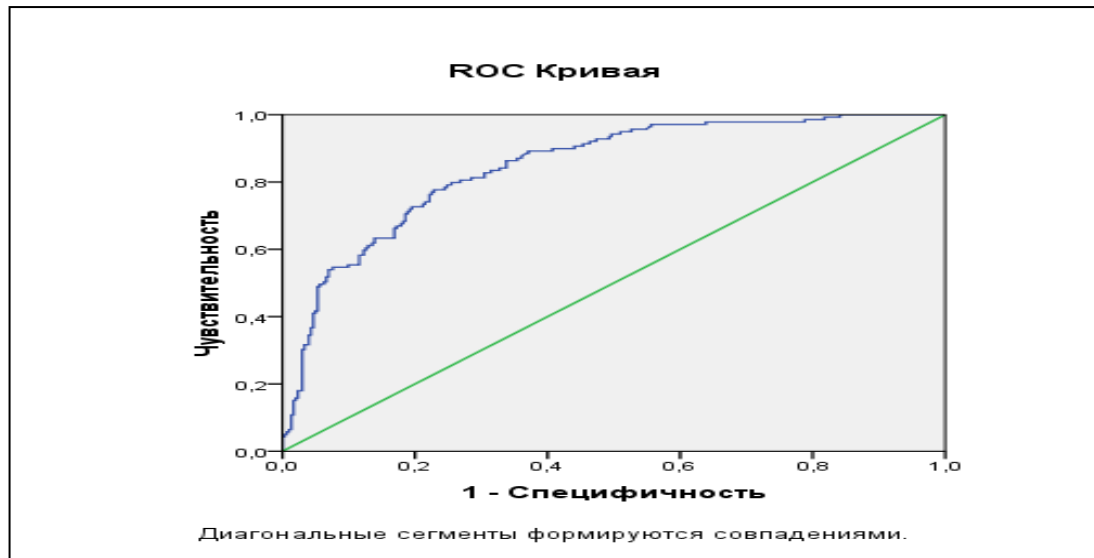


Рисунок 5.4.4. ROC-кривая регрессионной функции прогноза неблагоприятного функционального исхода внутримозговых кровоизлияний

Модель прогноза функционального исхода ВМК была построена для группы пациентов азиатской расы (рис. 5.4.5). В данной группе проанализировано 316 случаев ВМК. Количество неблагоприятных функциональных исходов в конце острого периода составило 93 случая (29,4%). В результате применения модели прогноза исхода заболевания площадь под ROC-кривой составила 0,85 (95% ДИ: 0,81-0,89).

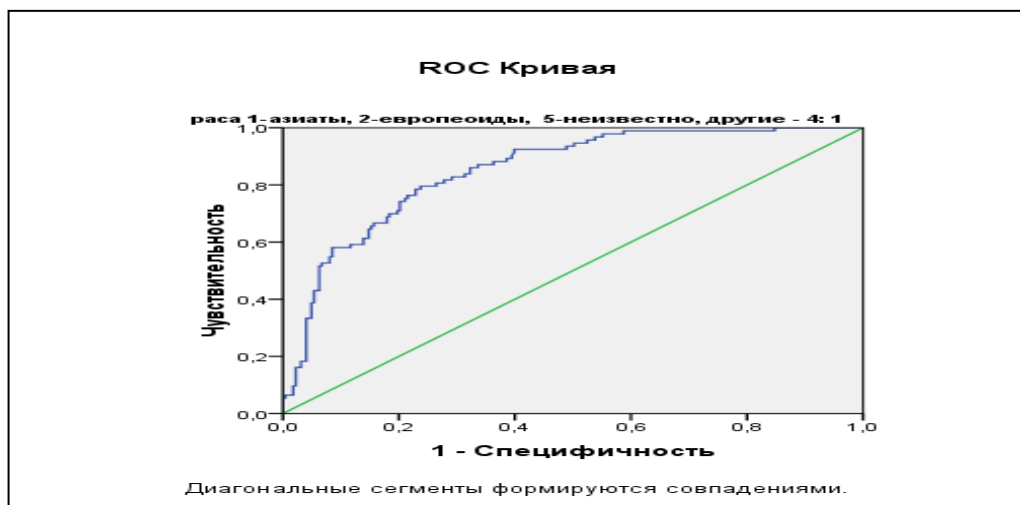


Рисунок 5.4.5. ROC-кривая регрессионной функции прогноза неблагоприятного функционального исхода внутримозговых кровоизлияний у пациентов азиатской расы

Модель прогноза функционального исхода ВМК была построена для пациентов европеоидной расы (рис. 5.4.6). В данной группе проанализировано 113 случаев ВМК. Количество неблагоприятных исходов с оценкой 4-5 баллов по шкале Рэнкин составило 40 случаев (35,4%). Площадь под ROC-кривой составила 0,86 (95% ДИ: 0,78-0,93).

Полученная модель прогноза неблагоприятного функционального исхода ВМК обладает хорошей прогностической способностью как в общей группе, так и в группе пациентов азиатской расы и европеоидной расы.

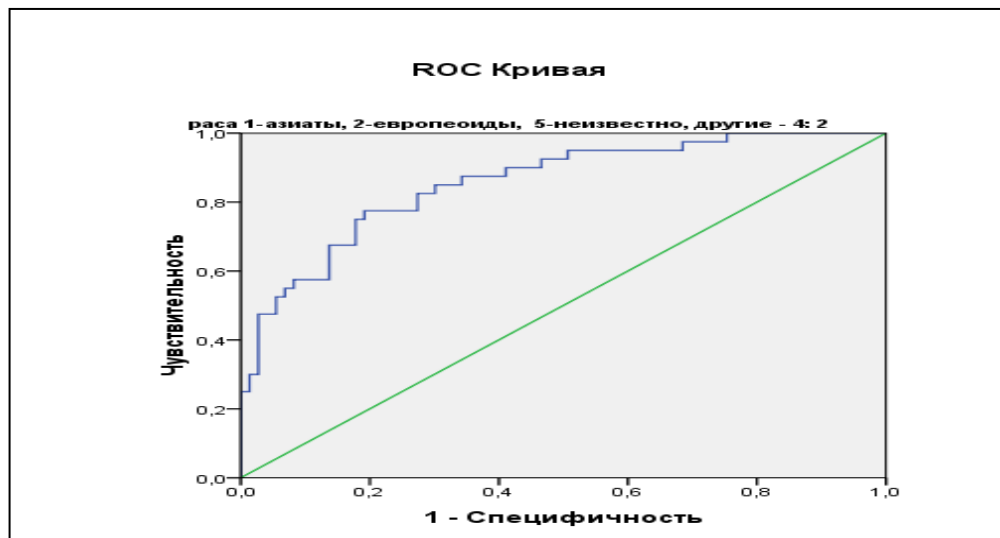


Рисунок 5.4.6. ROC-кривая регрессионной функции прогноза неблагоприятного функционального исхода внутримозговых кровоизлияний у пациентов европеоидной расы

Таким образом, наиболее значимыми предикторами летального исхода являются смещение срединных структур головного мозга; объем гематомы; балл по шкале Glasgow в дебюте заболевания; наличие таких осложнений заболевания как тромбэмболия легочной артерии, пневмония; наличие сахарного диабета и злоупотребления алкоголем. Хирургическое удаление гематомы обратно ассоциировано с риском летального исхода (отношение шансов 0,05). Полученная модель прогнозирования исхода летального исхода ВМК показала высокую

прогностическую способность как в общей группе, так и в группах пациентов азиатской и европеоидной рас.

Предикторами неблагоприятного функционального исхода ВМК у выживших пациентов к концу острого периода заболевания являются большой объем гематомы (отношение шансов 1,01), выраженная неврологическая симптоматика по шкале NIHSS (отношение шансов 1,17), наличие прорыва крови в желудочки мозга (отношение шансов 2,4). Напротив, высокий балл по шкале Glasgow в дебюте заболевания обратно ассоциирован с неблагоприятным исходом (отношение шансов 0,82). Полученная модель прогноза неблагоприятного функционального исхода ВМК обладает хорошей прогностической способностью как в общей группе, так и среди пациентов азиатской расы, а также среди пациентов европеоидной расы.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ПРИ РАЗРЫВЕ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

6.1. Клиническая характеристика субарахноидальных кровоизлияний в зависимости от пола

В обследованной группе из 446 пациентов с САК при разрыве артериальных аневризм головного мозга большинство составили женщины – 282 человек (63,2%), доля мужчин составила 36,8% (164 человек). Средний возраст пациентов с САК составил $51,7 \pm 12,3$ года (min – 19 лет, max – 94 года).

Средний возраст пациентов с САК мужского пола был статистически значимо меньшим по сравнению с пациентами женского пола ($47,9 \pm 11,2$ лет против $53,9 \pm 12,4$ лет) ($p = 0,000001$) (t-test) (рис. 6.1.1.).



Рисунок 6.1.1. Возраст пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями (1 – мужчины, 2 – женщины)

По данным субтракционной панангиографии сосудов головного мозга были диагностированы аневризмы, разрыв которых явился причиной САК, следующих локализаций: передняя мозговая артерия-передняя соединительная артерия (ПМА-ПсоА) – 145 случаев (32,5%), средняя мозговая артерия (СМА) – 164 случая (36,8%), задняя мозговая артерия (ЗМА) – 4 (0,9%), задняя соединительная артерия (ЗсоА) – 8 (1,8%), интракраниальный сегмент внутренней сонной артерии (ВСА) – 111 (24,9%), базилярная артерия (БА) – 6 (1,3%), позвоночная артерия (ПА) – 4 случая (0,9%), мозжечковые артерии (МА) – 4 (0,9%). У 92 пациентов (20,6%) были

диагностированы множественные артериальные аневризмы головного мозга. Наличие двух аневризм одновременно было диагностировано в 77 случаях (17,3%), трех аневризм – в 12 случаях (2,7%), четырех аневризм – в 3 случаях (0,7%).

На основании данных неврологического и лабораторно-инструментального методов обследования были диагностированы: субарахноидальное кровоизлияние – 257 случаев (57,6%), субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние – 25 случаев (5,6%), субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние – 163 случая (36,5%), изолированное внутрижелудочковое кровоизлияние – 1 случай (0,2%).

Клиническая картина САК (n = 446) была представлена общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматикой. Начало заболевания сопровождалось развитием головной боли различной степени интенсивности в 100% случаев (n = 446). Менингеальные симптомы выявлены в 411 случаях (92,1%). Очаговая симптоматика в дебюте заболевания в период первых суток заболевания была диагностирована у 110 пациентов (24,7%). Пирамидная недостаточность (гемипарез) выявлены в 68 случаях (15,2%), гемигипестезия – в 88 случаях (19,7%), речевые расстройства – в 26 (5,8%) случаях, глазодвигательные расстройства – в 21 случае (4,7%), атаксия – в 24 (5,3 %) случаях, зрительные расстройства (гемианопсия) – в 11 случаях (2,4%), психомоторное возбуждение, нарушения памяти – 86 случаев (19,3%).

Выраженность неврологической симптоматики по шкале Hunt-Hess в дебюте заболевания составила: I степень (слабо выраженная головная боль, легкая менингеальная симптоматика) – 241 пациент (54,0%), II степень (умеренная головная боль, выраженный менингеальный синдром, очаговая симптоматика отсутствует) – 95 пациентов (21,3%), III степень (выраженный менингеальный синдром, очаговая симптоматика, оглушение) – 68 пациентов (15,2%), IV степень (выраженный менингеальный синдром, выраженная очаговая симптоматика, сопор) – 24 пациентов (5,4%), V степень (кома, нарушения витальных функций) – 18 пациентов (4,03%). Отстроченный неврологический дефицит вследствие вазоспазма и вторичной ишемии со значимым нарастанием неврологической

симптоматики (более 4 баллов по шкале NIHSS) в период 28 суток с момента заболевания развился у 60 пациентов (13,4%). Рецидив кровоизлияния случился у 83 пациентов (18,6%) и сопровождался нарастанием общемозговой и очаговой симптоматики. Прорыв крови в желудочки мозга различной степени интенсивности диагностирован в 201 случае (45,1%). Острая окклюзионная гидроцефалия (ООГ) развилась в 57 случаях (12,8%). Эписиндром в дебюте заболевания развился у 39 пациентов (8,7%). Экстрацеребральные осложнения САК в виде цереброкардиального синдрома диагностированы у 24 пациентов (5,4%). Инфаркт миокарда в остром периоде САК развился у 14 пациентов (3,1%). Пневмония диагностирована у 76 пациентов (16,3%), тромбэмболия легочных артерий (ТЭЛА) – у 11 пациентов (2,5%). АГ была диагностирована у 372 пациентов (83,4%). Артериальная гипертония 1 степени диагностирована у 43 пациентов (11,7%), артериальная гипертония 2 степени – у 92 пациентов (24,7%), артериальная гипертония 3 степени – у 237 пациентов (63,6%).

Госпитальная летальность при САК составила 27,6 % ($n = 123$), в том числе 46 случаев у мужчин (28,1% от общего количества пациентов с САК мужского пола) и 77 летальных случаев у пациентов женского пола (27,3% от общего количества пациентов с САК женского пола) ($p = 0,865$; $\chi^2 = 0,029$).

Клинические характеристики группы пациентов с САК в зависимости от пола представлены в таблице 6.1.1. Установлены значимые различия в локализации аневризм в зависимости от пола. У пациентов мужского пола по сравнению с женщинами статистически значимо чаще диагностировались аневризмы ПМА-ПсоА (43,9% против 25,8%) ($p = 0,0001$; $\chi^2 = 15,339$; $df = 1$; ОШ = 2,241; 95% ДИ: 1,491-3,368). При этом у мужчин аневризмы интракраниального сегмента ВСА диагностировались реже, чем у женщин (14,02% против 31,2%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 16,375$; $df = 1$; ОШ = 0,360; 95% ДИ: 0,216-0,597). Кроме того множественные аневризмы у мужчин диагностировались реже, чем у женщин: 15,2% против 23,8%, соответственно ($p = 0,032$; $\chi^2 = 4,592$; $df = 1$; 95% ДИ: 0,577 (0,348-0,958)) (таблица 6.1.1).

Клиническая характеристика субарахноидальных кровоизлияний
в зависимости от пола

Параметр	Мужчины (n = 164)	Женщины (n = 282)	* <i>p</i>	ОШ (95% ДИ)****	Всего (n=446)
Возраст, лет	47,9 ± 11,2	53,9 ± 12,4	0,000001***		
Аневризмы в каротидном бассейне, n (%)	158 (96,3)	270 (95,7)	1,000**		428 (95,9)
- ПМА-ПсоА	72 (43,9)	73 (25,8)	<0,0001 $\chi^2 = 15,339$; df = 1	2,241 (1,491- 3,368)	145 (32,5)
- СМА	61 (37,2)	103 (36,5)	0,887 $\chi^2 = 0,020$; df = 1		164 (36,8)
- ВСА	23 (14,02)	88 (31,2)	<0,0001 $\chi^2 = 16,375$; df = 1	0,360 (0,216- 0,597)	111 (24,9)
- ЗсоА	2 (1,2)	6 (2,1)	0,716**		8 (1,8)
Аневризмы в вертебро- базиллярном бассейне, n (%)	6 (3,6)	12 (4,2)	1,000**		18 (4,03)
- ЗМА	1 (0,6)	3 (1,1)	1,000**		4 (0,9)
- БА	1 (0,6)	5 (1,8)	0,421**		6 (1,3)
- ПА	2 (1,2)	2 (0,7)	0,627**		4 (0,9)
- МА	2 (1,2)	2 (0,7)	0,627**		4 (0,9)
Множественные аневризмы, n (%)	25 (15,2)	67 (23,8)	0,032 $\chi^2 = 4,592$; df = 1	0,577 (0,348- 0,958)	92 (20,6)
Многокамерные аневризмы, n (%)	12 (7,3%)	16 (5,7)	0,490 $\chi^2 = 0,476$; df = 1		28 (6,3)
Рецидив кровоизлияния, n (%)	34 (20,7)	49 (17,4)	0,379 $\chi^2 = 0,771$; df = 1		83 (18,6)
Прорыв крови в желудочки мозга, n (%)	76 (46,3)	125 (44,3)	0,680 $\chi^2 = 0,170$; df = 1		201 (45,1)
Вторичная отсроченная ишемия, n (%)	23 (14,02)	37 (13,1)	0,787 $\chi^2 = 0,073$; df = 1		60 (13,4)
Смещение срединных структур головного мозга, n (%)	27 (16,5)	64 (22,7)	0,115 $\chi^2 = 2,479$; df = 1		91 (20,4)
Острая окклюзионная гидроцефалия, n (%)	17 (10,4)	40 (14,2)	0,244 $\chi^2 = 1,356$; df = 1		57 (12,8)
Инфаркт миокарда острый, n (%)	4 (2,4)	10 (3,6)	0,587**		14 (3,1)
Цереброкardiaльный синдром, n (%)	10 (6,1)	14 (4,9)	0,609 $\chi^2 = 0,261$; df = 1		24 (5,4)
Пневмония, n (%)	27 (16,5)	49 (17,4)	0,804 $\chi^2 = 0,061$; df = 1		76 (16,3)

Параметр	Мужчины (n=164)	Женщины (n=282)	*p	ОШ (95% ДИ)	Всего (n=446)
Тромбэмболия легочных артерий, n (%)	5 (3,1)	6 (2,1)	0,542**		11 (2,5)
Острое кровотечение из ЖКТ	5 (3,1)	3 (1,1)	0,150**		8 (1,8)
Синдром полиорганной недостаточности, n (%)	0 (0,0)	4 (1,4)	0,301**		4 (0,9)
					39 (8,7)
Артериальная гипертония, n (%)	138 (84,2)	234 (82,9)	0,748 $\chi^2 = 0,102; df = 1$		372 (83,4)
Сахарный диабет II типа, n (%)	3 (1,8)	23 (8,2)	0,006**	0,208 (0,049- 0,742)	26 (5,8)
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (2,4)	10 (3,6)	0,587**		14 (3,1)
ИБС, n (%)	17 (10,3)	49 (17,4)	0,044 $\chi^2 = 4,041; df = 1$	0,550 (0,305- 0,991)	66 (14,8)
ПИКС, n (%)	12 (7,3)	13 (4,6)	0,231 $\chi^2 = 1,436; df = 1$		25 (5,6)
ХСН, n (%)	43 (26,2)	96 (34,04)	0,085 $\chi^2 = 2,958; df = 1$		139 (31,2)
Гиперхолестеринемия, n (%)	11 (6,7)	17 (6,1)	0,776 $\chi^2 = 0,081; df = 1$		28 (6,3)
Тромбоцитопения, n (%)	1 (0,65)	9 (3,2)	0,100**		10 (2,2)
Коагулопатия, n (%)	3 (1,8)	14 (4,9)	0,124**		17 (3,8)
Нефропатия, n (%)	14 (8,5)	26 (9,2)	0,808 $\chi^2 = 0,039; df = 1$		40 (8,9)
Патология печени, n (%)	22 (13,4)	23 (8,2)	0,075 $\chi^2 = 3,161; df = 1$		45 (10,1)
Цирроз печени, n (%)	0 (0)	2 (0,7)	0,553**		2 (0,5)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	3 (1,8)	3 (1,1)	0,674**		6 (1,3)
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (4,3)	18 (6,4)	0,349 $\chi^2 = 0,876; df = 1$		25 (5,6)
Микрохирургическое клипирование аневризмы, n (%)	62 (37,8)	120 (42,6)	0,325 $\chi^2 = 0,968; df = 1$		182 (40,8)
Удаление гематомы, n (%)	13 (7,9)	16 (5,7)	0,352 $\chi^2 = 0,866; df = 1$		29 (6,5)
Коилинг аневризмы, n (%)	24 (14,6)	48 (17,02)	0,509 $\chi^2 = 0,436; df = 1$		72 (16,1)

* критерий χ^2 Пирсона
***t-test

**2-ст. точный критерий Фишера
****для значимых различий

Распространенность таких осложнений САК как рецидив кровоизлияния ($p = 0,379$), прорыв крови в желудочки мозга ($p = 0,680$), вторичная отсроченная ишемия головного мозга вследствие вазоспазма ($p = 0,787$), ООГ ($p = 0,244$) не имели статистически значимых различий между пациентами с САК мужского и женского пола (табл. 6.1.1).

Частоты острого инфаркта миокарда ($p = 0,587$), цереброкардиального синдрома ($p = 0,609$), пневмонии ($p = 0,804$), ТЭЛА ($p = 0,542$), СПОН ($p = 0,301$) также не имели статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола. Острые кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) диагностированы 8 случаях в остром периоде САК, в том числе из эрозивно-язвенного поражения слизистой желудка – 7 случаев, из эрозивно-язвенного поражения слизистой двенадцатиперстной кишки – 1 случай. Значимых различий в частоте возникновения данного осложнения между гендерными группами не установлено ($p = 0,150$) (табл. 6.1.1).

Как следует из таблицы 6.1.1, у пациентов мужского пола частота сахарного диабета была статистически значимо меньше, чем у пациентов женского пола ($p = 0,006$; $\chi^2 = 7,561$; ОШ = 0,210; 95% ДИ: 0,062-0,710), также как и частота ИБС ($p = 0,044$; $\chi^2 = 4,041$; $df = 1$; ОШ = 0,550; 95% ДИ: 0,305-0,991). Распространенность АГ в группах пациентов мужского (84,2%) и женского пола (82,9%) не имела значимых различий ($p = 0,748$). Частоты ФП ($p = 0,587$), ПИКС ($p = 0,231$), ХСН ($p = 0,085$), гиперхолестеринемии ($p = 0,776$), тромбоцитопении (0,100), коагулопатии в дебюте заболевания ($p = 0,124$), нефропатии различного генеза ($p = 0,808$), патологии печени различного генеза ($p = 0,075$), цирроз печени ($p = 0,553$), злоупотребление алкоголем ($p = 0,674$) не имели статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола (таб. 6.1.1). Эписиндром в дебюте заболевания развился у 8,9% мужчин и 8,9% женщин ($p = 0,906$; $\chi^2 = 0,014$; $df = 1$). ОНМК в анамнезе были установлены в 25 случаях (5,6%), в том числе у 7 мужчин (4,3%) и 18 женщин (6,4%) ($p = 0,349$, $\chi^2 = 0,876$; $df = 1$).

Хирургическое лечение разорвавшихся аневризм в остром периоде САК проведено в 56,9% ($n = 254$). Частота случаев микрохирургического клипирования

разорвавшейся артериальной аневризмы головного мозга в остром периоде САК составила 40,8% ($n = 182$), в том числе среди пациентов мужского пола 37,8% ($n = 62$), среди пациентов женского пола 42,6% ($n = 120$) ($p = 0,325$; $\chi^2 = 0,968$). Удаление гематом при операции микрохирургического клипирования аневризм проведено в 6,5% случаях, в том числе в группе пациентов мужского пола в 7,9% ($n = 13$), в группе пациентов женского пола в 5,7% ($n = 16$) ($p = 0,352$; $\chi^2 = 0,866$).

Эндоваскулярное лечение аневризмы (коилинг) в остром периоде САК проведено в 16,1% ($n = 72$), в том числе среди пациентов мужского пола в 14,6% ($n = 24$) и среди пациентов женского пола в 17,02% ($n = 48$) ($p = 0,509$; $\chi^2 = 0,436$).

В группе пациентов с САК было 123 летальных случая (27,6%), в том числе 46 случаев у мужчин (28,1% от общего количества мужчин) и 77 летальных случаев у пациентов женского пола (27,3% от общего количества женщин) ($p = 0,865$; $\chi^2 = 0,029$). Летальные исходы наступили при САК в 53 случаях (43,1%), субарахноидально-паренхиматозного кровоизлияния – в 69 (56,1%), внутрижелудочкового кровоизлияния – в 1 случае (0,8%).

Динамика выраженности неврологической симптоматики у пациентов с САК исследована в группе из 207 пациентов (62 мужчин и 145 женщин). Состояние в острейшей стадии заболевания (в период 3 часов с момента заболевания) было оценено по шкалам Glasgow (приложение 1) и NIHSS (приложение 2); исход заболевания оценивался в динамике по шкале NIHSS, модифицированной шкале Рэнкин (приложение 3) и индексу мобильности Ривермид (приложение 4).

Медиана баллов Glasgow в дебюте заболевания составила 15 [13; 15] баллов. У пациентов мужского пола выраженность общемозговой симптоматики в дебюте заболевания по шкале Glasgow составила 15,0 [13,0; 15,0] баллов, у женщин – 15,0 [13,0; 15,0] баллов. Статистически значимых различий по данному показателю между гендерными группами не установлено ($p = 0,953$, U-критерий Манна-Уитни) (таблица 6.1.2).

Баллы по шкале NIHSS в дебюте заболевания составили в общей группе 2 [0; 13], в подгруппе пациентов мужского пола – 2,0 [0,0; 12,0]; у женщин – 2,0 [0,0; 14,0] балла. Статистически значимых различий в данном показателе между

гендерными группами не установлено ($p = 0,526$, U-критерий Манна-Уитни) (таблица 6.1.2).

Таблица 6.1.2

Исходы субарахноидального кровоизлияния в зависимости от пола

Параметр (n^1 ; n^2)	мужчины	женщины	p^*
Баллы Glasgow в дебюте заболевания (62; 145)	15,0 [13,0; 15,0]	15,0 [13,0; 15,0]	0,953
Баллы NIHSS в дебюте заболевания (62; 145)	2,0 [0,0; 12,0]	2,0 [0,0; 14,0]	0,526
Баллы NIHSS в конце острого периода (49; 107)	1,0 [0,0; 7,0]	1,0 [0,0; 5,0]	0,830
Баллы Рэнкин в конце острого периода (49; 107)	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 3,0]	0,181
Баллы Ривермид в конце острого периода (49; 107)	12,0 [4,0; 14,0]	12,0 [7,0; 14,0]	0,616

n^1 – количество пациентов мужского пола n^2 – количество пациентов женского пола
* U-критерий Манна-Уитни

В конце острого периода у выживших пациентов ($n = 155$) баллы по шкале NIHSS были распределены следующим образом: 0-2 балла (отсутствие или минимальная выраженность неврологического дефицита) – 105 пациентов (67,7%), 3–8 баллов (неврологические нарушения легкой степени) – 20 пациентов (12,9%); 9–12 баллов (неврологические нарушения средней степени) – 14 пациентов (9%); 13–15 баллов (тяжелые неврологические нарушения) – 7 пациентов (4,5%); 16–34 баллов (неврологические нарушения крайней степени тяжести) – 9 пациентов (5,8%). Баллы NIHSS в конце острого периода составили 1 [0; 5] балл. Данный показатель составил у мужчин – 1,0 [0,0; 7,0] балл, у женщин – 1,0 [0,0; 5,0] балл ($p = 0,830$, U-критерий Манна-Уитни) (таблица 6.1.2).

Функциональный исход по модифицированной шкале Рэнкин у выживших пациентов был представлен следующим образом: благоприятный исход заболевания без нарушений жизнедеятельности (0 баллов) – 26 пациентов (16,8%); незначительные нарушения без ограничений жизнедеятельности (1 балл) – 48 пациентов (30,9%); легкое нарушение жизнедеятельности, но при этом пациент не нуждается в посторонней помощи (2 балла) – 30 пациентов (19,3%); умеренное нарушение жизнедеятельности (нуждается в некоторой посторонней помощи в

повседневной деятельности) (3 балла) – 22 пациента (14,2%); выраженное нарушение жизнедеятельности (нуждается в постоянной помощи в повседневной деятельности) (4 балла) – 22 пациента (14,2%); тяжелое нарушение жизнедеятельности (требуется постоянная помощь медицинского персонала, прикован к постели) (5 баллов) – 7 пациентов (4,5%). Оценка по шкале Рэнкин в общей группе пациентов с САК составила 2 [1; 3] балла. У пациентов мужского пола данный показатель составил 2,0 [1,0; 3,0] балла, у пациентов женского пола – 1,0 [1,0; 3,0] балл ($p = 0,181$, U-критерий Манна-Уитни) (таблица 6.1.2.).

Индекс мобильности Ривермид в группе пациентов с САК с нелетальным исходом составил 12,0 [7,0; 14,0] баллов, в том числе у мужчин – 12,0 [4,0; 14,0] баллов, у женщин – 12,0 [7,0; 14,0] баллов ($p = 0,616$, U-критерий Манна-Уитни) (таблица 6.1.2.).

Таким образом, по данным клинического обследования установлено, что средний возраст пациентов с САК составил $51,7 \pm 12,3$ года, при этом средний возраст пациентов мужского пола был статистически значимо меньше по сравнению с пациентами женского пола ($47,9 \pm 11,2$ лет против $53,9 \pm 12,4$ лет) ($p = 0,000001$).

Аневризмы головного мозга, разрыв которых явился причиной САК, были следующих локализаций: ПМА-ПсоА – 145 случаев (32,5%), СМА – 164 случая (36,8%), ЗМА – 4 (0,9%), ЗсоА – 8 (1,8%), интракраниальный сегмент ВСА – 111 (24,9%), БА – 6 (1,3%), ПА – 4 случая (0,9%), МА – 4 (0,9%). У 92 пациентов (20,6%) были диагностированы множественные артериальные аневризмы головного мозга.

Установлены значимые различия в локализации аневризм в зависимости от пола. У пациентов мужского пола по сравнению с женщинами статистически значимо чаще диагностировались аневризмы ПМА-ПсоА (43,9% против 25,8%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 15,339$; $df = 1$; ОШ = 2,241; 95% ДИ: 1,491-3,368). При этом у мужчин аневризмы интракраниального сегмента ВСА диагностировались реже, чем у женщин (14,02% против 31,2%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 16,375$; $df = 1$; ОШ = 0,360; 95% ДИ: 0,216-0,597). Кроме того множественные аневризмы у мужчин

диагностировались реже, чем у женщин: 15,2% против 23,8%, соответственно ($p = 0,032$; $\chi^2 = 4,592$; $df = 1$; 95% ДИ: 0,577 (0,348-0,958)).

6.2. Этнические особенности субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга

Основные положения, приведенные в данной подглаве, опубликованы в результатах исследования [406].

Проведен сравнительный анализ особенностей клинической картины ГИ при разрыве артериальных аневризм головного мозга в зависимости от этнической принадлежности. Всего из 446 пациентов с САК коренному этносу азиатской расы Якутии принадлежал 331 пациент (74,2%), 102 пациента – к европеоидной расе (22,9%), другие этносы составили 13 человек (2,9%).

Для изучения этнических особенностей клинической картины САК исследовали группу из 433 пациентов, принадлежащих к двум наиболее многочисленным этническим группам, в том числе 156 мужчин (36,02%) и 277 женщин (63,98%).

По возрасту пациенты были разделены на три подгруппы: пациенты молодого возраста – до 45 лет, среднего возраста – 45-59 лет, пожилого и старческого возраста – 60 и более лет. В общей группе средний возраст мужчин был значимо меньше, чем у женщин ($47,9 \pm 11,2$ против $54,1 \pm 12,4$ лет, $p < 0,00001$), в том числе среди пациентов азиатской расы (первая подгруппа): $47,9 \pm 11,5$ против $53,6 \pm 12,3$ лет, соответственно ($p = 0,000047$), среди пациентов европеоидной расы (вторая подгруппа): $48,3 \pm 10,5$ против $55,7 \pm 12,8$ лет, соответственно ($p = 0,002$).

Между этническими группами средний возраст пациентов не имел значимых различий: в первой подгруппе $51,7 \pm 12,3$ лет, во второй подгруппе – $52,4 \pm 12,3$ ($p = 0,635$). Возраст пациентов мужского пола не имел значимых различий между азиатской и европеоидной подгруппами ($p = 0,834$), также как и возраст пациентов женского пола ($p = 0,361$).

Наиболее многочисленную группу составили пациенты среднего возраста: среди азиатской расы 47,7 % ($n = 158$), среди европеоидной расы 47,1% ($n = 48$) ($p = 0,910$). Среди азиатской расы лица молодого возраста составили 27,2% ($n = 90$), среди европеоидной расы – 27,5% ($n = 28$) ($p = 1,000$); лица пожилого и старческого возраста составили соответственно 25,1% ($n = 83$) и 25,5% ($n = 26$) ($p = 1,000$). Таким образом, статистически значимых различий в распределении пациентов с САК в зависимости от возраста между этническими группами не было установлено.

Всего в обеих этнических группах диагностировано 433 разорвавшихся артериальных аневризм головного мозга, в том числе в каротидном бассейне 415 случаев (95,8% от общего количества аневризм): ПМА-ПсоА – 137 случаев (31,6%); СМА – 160 (36,9%); интракраниальный сегмент ВСА – 111 (25,6%); ЗсоА – 7 (1,6%); аневризмы в вертебро-базилярном бассейне (ВББ) – 18 случаев (4,2% от общего количества аневризм) (на ЗМА – 4 (0,9%), БА–6 (1,4%), ПА – 4 (0,9%), МА – 4 (0,9%).

В первой подгруппе (азиатская раса) аневризмы в каротидном бассейне составили 96,4% ($n = 319$), во второй подгруппе (европеоидная раса) – 94,1% ($n = 96$) ($p = 0,318$); аневризмы ВББ составили 3,6% ($n = 12$) против 5,9% ($n = 6$) соответственно ($p = 0,392$). Доля аневризм СМА была выше среди азиатской расы по сравнению с европеоидной расой: 40,2% ($n = 133$) и 26,4% ($n = 27$) соответственно ($p = 0,012$; $\chi^2 = 6,291$; $df = 1$; ОШ = 1,866; 95% ДИ: 1,141-3,051).

Доля аневризм ПМА-ПсоА не имела статистически значимых различий между этническими группами (29,3% ($n = 97$) против 39,2% ($n = 40$), $p = 0,060$), также как аневризм интракраниального сегмента ВСА (25,1% ($n = 83$) против 27,5% ($n = 28$), $p = 0,631$) и аневризм ВББ (3,6% ($n = 12$) против 5,9% ($n = 6$), $p = 0,590$), соответственно.

Многокамерные аневризмы диагностированы в первой подгруппе в 21 случае (6,3%), во второй подгруппе – в 7 (6,8%) ($p = 0,820$). Множественные аневризмы диагностированы среди пациентов азиатской расы в 69 случаях (20,8%), среди пациентов европеоидной расы в 22 случаях (21,6%) ($p = 0,876$, $\chi^2 = 0,025$; $df = 1$) (таблица 6.2.1).

Таблица 6.2.1

Локализация аневризм у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями
в зависимости от этнической принадлежности

	Азиатская раса n = 331	Европеоидная раса n = 102	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Возраст, лет	51,7 ± 12,3	52,4 ± 12,3	0,635**	
Аневризмы в каротидном бассейне, n (%), в т.ч.	319 (96,4)	96 (94,1)	0,318 $\chi^2 = 0,997; df = 1$	
ПМА-ПсоА	97 (29,3)	40 (39,2)	0,060 $\chi^2 = 3,541; df = 1$	
СМА	133 (40,2)	27 (26,4)	0,012 $\chi^2 = 6,291; df = 1$	1,866 (1,141-3,051)
ВСА	83 (25,1)	28 (27,5)	0,631 $\chi^2 = 0,231; df = 1$	
ЗсоА	6 (1,8)	1 (1,0)	1,000***	
Аневризмы в вертебро-базиллярном бассейне, n (%)	12 (3,6)	6 (5,9)	0,392***	
Многокамерные аневризмы, n (%)	21 (6,3)	7 (6,8)	0,820***	
Множественные аневризмы, n (%)	69 (20,8)	22 (21,6)	0,876 $\chi^2 = 0,025; df = 1$	

* критерий χ^2 Пирсона **t-test ***2-ст. точный критерий Фишера

Результаты сравнительного анализа демографических показателей пациентов и характеристик артериальных аневризм головного мозга в зависимости от этнической принадлежности и пола приведены в таблице 6.2.2.

Количество пациентов молодого, среднего и пожилого возраста не имело статистически значимых различий между этническими группами среди пациентов мужского пола, также как и среди пациентов женского пола (таблица 6.2.2).

Локализация аневризм у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями
в зависимости от этнической принадлежности и пола

Параметр	Азиатская раса, мужчины (n =110)	Европео- идная раса, мужчины (n = 46)	<i>p</i> *; ОШ *** (95% ДИ)	Азиатская раса, женщины (n = 221)	Европео- идная раса, женщины (n=56)	<i>p</i> *; ОШ *** (95% ДИ)
Возрастная подгруппа						
< 44, n (%)	38 (33,9)	16 (34,8)	0,918 $\chi^2 =$ 0,011	52 (23,7)	12 (21,4)	0,714 $\chi^2 = 0,134$
45-59, n (%)	59 (52,7)	23 (50,0)	0,760 $\chi^2 =$ 0,094	99 (45,2)	25 (44,6)	0,940 $\chi^2 = 0,006$
60 и >, n (%)	15 (13,4)	7 (15,2)	0,804**	68 (31,05)	19 (33,9)	0,251 $\chi^2 = 1,318$
Аневризмы в каротидном бассейне, n (%)	106 (96,4)	44 (95,6)	1,000**	213 (96,4)	52 (92,8)	0,270**
- ПМА-ПсоА, n (%)	43 (39,0)	24 (52,2)	0,111 $\chi^2 =$ 2,536	54 (24,4)	16 (28,6)	0,525 $\chi^2 = 0,405$
- СМА, n (%)	44 (40,0)	15 (32,6)	0,385 $\chi^2 =$ 0,754	89 (40,3)	12 (21,4)	0,009; $\chi^2 = 6,847$ 2,472 (1,237- 4,942)
- ВСА, n (%)	19 (17,3)	4 (8,7)	0,221**	64 (28,9)	24 (42,8)	0,046 $\chi^2 = 3,981$; 0,544 (0,297- 0,994)
- ЗсоА, n (%)	0 (0,0)	1 (2,8)		6 (2,7)	0 (0,0)	
Аневризмы в вертебро- базиллярном бассейне, в т.ч.	4 (3,6)	2 (4,3)	1,000**	8 (3,6)	4 (7,1)	0,270**
- ЗМА, n (%)	0 (0,0)	1 (2,2)		2 (0,9)	1 (1,8)	
- БА, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)		4 (18,1)	1 (1,8)	
- ПА, n (%)	1 (0,9)	1 (2,2)		1 (0,5)	1 (1,8)	
- МА, n (%)	2 (1,8)	0 (0,0)		1 (0,5)	1 (1,8)	
Многокамерны е аневризмы, n (%)	9 (8,2%)	3 (6,5 %)	1,000**	12 (5,4)	4 (7,1)	0,539**
Множественны е аневризмы, n (%)	18 (16,4)	7 (15,2)	1,000**	51 (23,1)	15 (26,8)	0,561 $\chi^2 = 0,339$

* критерий χ^2 Пирсона

**2-ст. точный критерий Фишера

***для значимых различий

Установлены этнические особенности в локализации аневризм. Так, среди европеоидной расы у пациентов мужского пола в большинстве случаев диагностировались аневризмы ПМА-ПсоА (52,2%), а у пациентов женского пола наиболее распространенной локализацией был интракраниальный сегмент ВСА (42,8%). Среди азиатской расы наиболее частой локализацией аневризм была СМА, при этом такое распределение было характерно как для мужчин (40,0%), так и для женщин (40,3%).

У женщин азиатской расы доля аневризм СМА была статистически значимо больше, чем у женщин европеоидной расы (40,3% против 21,4% соответственно) ($p = 0,009$; $\chi^2 = 6,847$; $df = 1$; ОШ = 2,472; 95% ДИ: 1,237-4,942), но для мужчин значимых различий в частоте аневризм СМА не было установлено ($p = 0,385$).

Аневризмы ВСА среди женщин азиатской расы диагностировались реже, чем среди женщин европеоидной расы (28,9% против 42,8%) ($p = 0,046$; $\chi^2 = 3,981$; $df = 1$; ОШ = 0,544; 95% ДИ: 0,297-0,994).

Для аневризм других локализаций статистически значимых различий в частоте между двумя этническими группами не установлено как среди мужчин, так и среди женщин.

Распространенность многокамерных и множественных аневризм не имела значимых различий между исследуемыми этническими группами среди мужчин ($p = 1,000$ и $p = 1,000$ соответственно) и среди женщин ($p = 0,539$ и $p = 0,561$ соответственно) (таблица 6.2.2).

Клиническая характеристика САК в зависимости от этнической принадлежности представлена в табл. 6.2.3.

Среди пациентов с САК женщины составили большинство как среди азиатской расы ($n = 221$ (66,8%)), так и среди европеоидной расы ($n = 56$ (54,9%)), в то время как пациенты мужского пола составили 33,2% ($n = 110$) и 45,1% ($n = 46$) соответственно. Доля пациентов женского пола среди пациентов с САК была статистически значимо выше среди азиатской расы по сравнению с европеоидной расой (66,8% против 54,9% соответственно; $p = 0,029$; $\chi^2 = 4,763$; $df = 1$; 95% ДИ: 1,650 (1,050-2,594)) (табл. 6.2.3).

Клиническая характеристика субарахноидальных кровоизлияний
в зависимости от этнической принадлежности

Параметр	Азиатская раса (n = 331)	Европеидна я раса (n = 102)	p^* (χ^2 ; df)	ОШ (95%ДИ) для значимых различий
Возраст, лет	51,7 ± 12,3	52,4 ± 12,3	0,635***	
Женский пол, n (%)	221 (66,8)	56 (54,9)	0,029 (4,763; df = 1)	1,650 (1,050- 2,594)
Рецидив кровоизлияния, n (%)	60 (18,1)	21 (20,1)	0,577 (0,311; df = 1)	
Прорыв крови в желудочки мозга, n (%)	149 (45,02)	48 (47,1)	0,717 (0,131; df = 1)	
Острая окклюзионная гидроцефалия, n (%)	40 (12,1)	13 (12,7)	0,859 (0,032; df = 1)	
Вторичная отсроченная ишемия головного мозга, n (%)	47 (14,2)	12 (11,8)	0,531 (0,393; df = 1)	
Смещение срединных структур головного мозга, n (%)	62 (18,7)	25 (24,5)	0,203 (1,622; df = 1)	
Тромбэмболия легочных артерий, n (%)	6 (1,8)	5 (4,9)	0,140**	
Инфаркт миокарда острый, n (%)	6 (1,8)	7 (6,9)	0,016	0,251 (0,082- 0,763)
Цереброкардиальный синдром, n (%)	19 (5,7)	4 (3,9)	0,723**	
Пневмония, n (%)	51 (15,4)	24 (23,5)	0,058 (3,591; df = 1)	
Острое кровотечение из ЖКТ, n (%)	7 (2,1)	1 (0,9)	0,687**	
Синдром полиорганной недостаточности, n (%)	4 (1,2)	0 (0,0)	0,577**	
Эписиндром в дебюте заболевания, n (%)	26 (7,9)	10 (9,8)	0,533 (0,389; df = 1)	
Артериальная гипертония, n (%)	273 (82,5)	87 (85,3)	0,506 (0,441; df = 1)	
Сахарный диабет, n (%)	19 (5,7)	6 (5,9)	1,000**	
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (3,3)	2 (1,9)	0,499**	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	48 (14,5)	15 (14,7)	0,959 (0,003; df = 1)	

Параметр	Азиатская раса (n = 331)	Европеоидна я раса (n = 102)	p^*	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	102 (30,8)	34 (33,3)	0,632 (0,229; df = 1)	
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	16 (4,8)	6 (5,9)	0,615**	
Цирроз печени, n (%)	2 (0,6)	0 (0)	1,000**	
Злоупотребление алкоголем, n (%)	4 (1,2)	2 (1,9)	0,629**	
Гиперхолестеринемия, n (%)	19 (5,7)	6 (5,9)	1,000**	
Патология печени, n (%)	29 (8,8)	13 (12,7)	0,235 (1,413; df = 1)	
Нефропатия, n (%)	30 (9,1)	9 (8,8)	1,000**	
Коагулопатия, n (%)	4 (1,2)	2 (1,9)	0,629**	
Тромбоцитопения, n (%)	6 (1,8)	4 (3,9)	0,255**	
ОНМК в анамнезе, n (%)	19 (5,7)	4 (3,9)	0,617**	
Клипирование аневризмы, n (%)	139 (41,9)	37 (36,3)	0,304 (1,057; df = 1)	
Удаление гематомы, n (%)	22 (6,6)	7 (6,9)	1,000**	
Коилинг аневризмы, n (%)	60 (18,1)	11 (10,8)	0,080 (3,067; df = 1)	

*критерий χ^2 Пирсона

2-ст. точный критерий Фишера *U-критерий Манна-Уитни

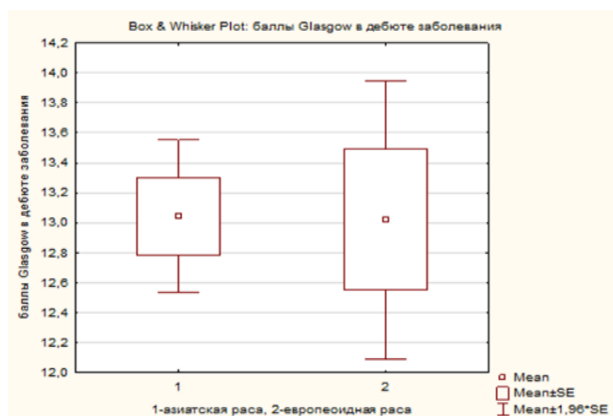
Как следует из таблицы 6.2.3, частоты таких осложнений САК как рецидив кровоизлияния ($p = 0,577$), прорыв крови в желудочки мозга ($p = 0,717$), ООГ ($p = 0,859$), вторичная отсроченная ишемия головного мозга вследствие вазоспазма ($p = 0,531$) не имели статистически значимых различий между этническими группами.

При сравнении распространенности эписиндрома в дебюте заболевания не установлено значимых различий между этническими группами ($p = 0,533$), в то время как инфаркт миокарда в остром периоде САК диагностировался значимо реже среди пациентов азиатской расы по сравнению с европеоидной расой ($p = 0,016$; ОШ = 0,251; 95% ДИ: 0,082-0,763) (табл. 6.2.3).

В отношении частот модифицируемых ФР (АГ ($p = 0,506$), сахарного диабета ($p = 0,999$), ФП ($p = 0,499$), ИБС ($p = 0,959$), ПИКС ($p = 0,615$), ХСН ($p = 0,632$), гиперхолестеринемии ($p = 1,000$), злоупотребления алкоголем ($p = 0,629$)) не было установлено значимых различий между этническими группами (табл. 6.2.3). Распространенность в группах пациентов с САК азиатской и европеоидной рас нефропатии ($p = 1,000$), коагулопатии ($p = 0,629$), цирроза печени ($p = 1,000$) также не имела статистически значимых различий (табл. 6.2.3).

Между исследуемыми этническими группами частоты операций микрохирургического клипирования разорвавшихся артериальных аневризм головного мозга ($p = 0,304$), операций удаления гематомы ($p = 1,000$), коилинга (эндоваскулярного лечения) аневризмы ($p = 0,080$) не имели статистически значимых различий (таблица 6.2.3).

Средний балл Glasgow в дебюте заболевания



Средний балл NIHSS в дебюте заболевания

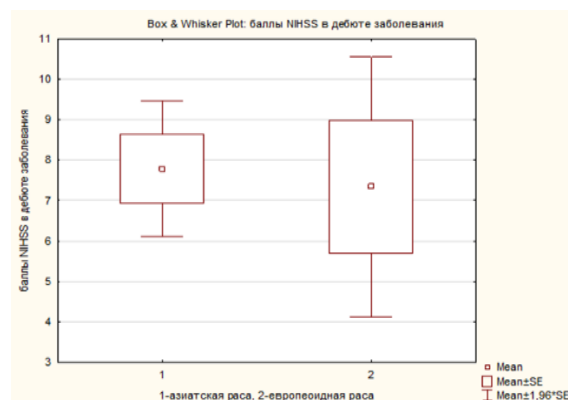


Рисунок 6.2.1. Средний балл Glasgow и NIHSS в группах пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями европеоидной и азиатской рас

При сравнении средних значений значений дефицита общемозговой и очаговой симптоматики в дебюте заболевания между азиатской и европеоидной группами установлено, что среди пациентов азиатской расы средний балл по шкале Glasgow в дебюте заболевания составил $13,02 \pm 3,3$ баллов; средний балл по шкале NIHSS – $7,8 \pm 10,8$ баллов. У пациентов европеоидной расы средний балл по шкале Glasgow в дебюте заболевания составил $13,0 \pm 3,3$ баллов; средний балл по шкале NIHSS – $6,8 \pm 10,8$ баллов. Между двумя этническими группами статистически

значимых различий в средних значениях баллов по шкале Glasgow не установлено ($p = 0,963$), также как и в средних значениях баллов по шкале NIHSS ($p = 0,622$) (рис. 6.2.1).

Анализ динамики функциональных исходов САК в зависимости от этнического признака проведен в группе из 199 пациентов, в том числе 156 пациентов коренного этноса азиатской расы и 43 пациентов европеоидной расы. При сравнении исходов САК в зависимости от этнического признака не установлено статистически значимых различий между подгруппами пациентов европеоидной и азиатской рас (таблица 6.2.4).

Таблица 6.2.4

Неврологическая симптоматика в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями в зависимости от этнического признака

Параметр (n ¹ ; n ²)	Азиатская раса	Европеоидная раса	<i>p</i>
Баллы Glasgow в дебюте заболевания (156; 43)	15,0 [13,0; 15,0]	15,0 [13,0; 15,0]	0,849
Баллы NIHSS в дебюте заболевания (156; 43)	2,0 [0,0; 14,0]	1,0 [0,0; 8,0]	0,688
Баллы NIHSS в конце острого периода (119; 31)	1,0 [0,0; 5,0]	0,0 [0,0; 9,0]	0,507
Баллы Рэнкин в конце острого периода (119; 31)	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,773
Баллы Ривермид в конце острого периода (119; 31)	6,0 [7,0; 14,0]	12,0 [7,0; 14,0]	0,566

n¹ – количество пациентов азиатской расы

n² – количество пациентов европеоидной расы

В острейшей стадии заболевания выраженность неврологического дефицита не имела значимых различий между этническими группами: оценка по шкале Glasgow составила у пациентов европеоидной расы 15,0 [13,0; 15,0] баллов, у пациентов азиатской расы – 15,0 [13,0; 15,0] баллов ($p = 0,849$, U-критерий Манна-Уитни); по шкале NIHSS – 1,0 [0,0; 8,0] балл и 2,0 [0,0; 14,0] баллов соответственно ($p = 0,688$, U-критерий Манна-Уитни).

При сравнении исходов САК в зависимости от этнического признака не установлено статистически значимых различий между подгруппами пациентов

европеоидной и азиатской рас. Функциональный исход в конце острого периода САК по шкале NIHSS составил у пациентов европеоидной расы 0,0 [0,0; 9,0] баллов, у пациентов азиатской расы – 1,0 [0,0; 5,0] балл ($p = 0,507$, U-критерий Манна-Уитни); по модифицированной шкале Рэнкин – 2,0 [1,0; 3,0] балла и 2,0 [1,0; 3,0] балла соответственно ($p = 0,773$, U-критерий Манна-Уитни); индекс мобильности Ривермид составил 12,0 [7,0; 14,0] баллов и 6,0 [7,0; 14,0] баллов соответственно ($p = 0,566$, U-критерий Манна-Уитни) (таблица 6.2.4).

Таким образом, между пациентами с САК европеоидной и азиатской рас возраст не имел статистически значимых различий ($52,4 \pm 12,3$ против $51,7 \pm 12,3$ лет) ($p = 0,635$). Среди пациентов европеоидной расы мужского пола в большинстве случаев диагностировалось аневризмы ПМА-ПсоА (52,2%), а у женщин наиболее распространенной локализацией был интракраниальный сегмент ВСА (42,8%). Среди пациентов азиатской расы наиболее частой локализацией аневризм была СМА, при этом такое распределение было характерно как для мужчин (40,0%), так и для женщин (40,3%).

У женщин азиатской расы доля аневризм СМА была значимо больше, чем у женщин европеоидной расы (40,3% против 21,4% соответственно) ($p = 0,009$; $\chi^2 = 6,847$; $df = 1$; ОШ = 2,472; 95% ДИ: 1,237-4,942), но для мужчин значимых различий в частоте аневризм СМА не было установлено ($p = 0,385$).

Аневризмы ВСА среди женщин азиатской расы диагностировались реже, чем среди женщин европеоидной расы (28,9% против 42,8%) ($p = 0,046$; $\chi^2 = 3,981$; $df = 1$; ОШ = 0,544; 95% ДИ: 0,297-0,994).

6.3. Факторы риска разрыва аневризм головного мозга

С целью изучения факторов риска разрыва церебральных аневризм было проведено исследование морфологических характеристик аневризм головного мозга по данным субтракционной церебральной ангиографии. В исследование включен 231 пациент с САК, у которых по данным церебральной субтракционной ангиографии определили диаметр аневризмы (наибольший диаметр аневризмы в миллиметрах (мм)) и диаметр шейки аневризмы в мм. В зависимости от диаметра

аневризмы были разделены на четыре подгруппы: 1 подгруппа: < 5 мм; 2 подгруппа: 5 – 6,9 мм; 3 подгруппа: 7– 9,9 мм; 4 подгруппа: 10 и > мм. В случае наличия двух и более камер в полости аневризмы определяли как многокамерные аневризмы.

В зависимости от локализации аневризмы головного мозга были разделены на пять подгрупп: 1. аневризмы передней соединительной артерии и передней мозговой артерии (ПсоА-ПМА); 2. аневризмы средней мозговой артерии (СМА); 3. аневризмы интракраниального сегмента внутренней сонной артерии (ВСА); 4. аневризмы задних соединительных артерий (ЗсоА); 5. аневризмы артерий в вертебро-базилярном бассейне (ВББ), в том числе аневризмы базилярной артерии (БА), задней мозговой артерии (ЗМА), мозжечковых артерий (МА), позвоночных артерий (ПА).

Таблица 6.3.1

Локализация разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм (n = 304)

	Разорвавшиеся аневризмы (n = 231)	Неразорвавшиеся аневризмы (n = 73)	<i>p</i> *	Всего
ПМА (n, %)	17 (7,4)	7 (9,6)	0,636**	24 (7,9%)
ПсоА (n, %)	47 (20,3)	8 (10,9)	0,081**	55 (18,1%)
СМА (n, %)	88 (38,1)	36 (49,3)	0,089 $\chi^2 = 2,891$; df = 1	124 (40,8%)
ВСА (n, %)	68 (29)	19 (26)	0,657 $\chi^2 = 0,574$; df = 1	87 (28,6%)
ЗМА (n, %)	2 (0,9)	0 (0)	1,000**	2 (0,7 %)
ЗсоА (n, %)	3 (1,3)	1 (1,4)	1,000**	4 (1,3%)
БА (n, %)	3 (1,3)	1 (1,4)	1,000**	4 (1,3 %)
ПА (n, %)	2 (0,9)	1 (1,4)	0,563**	3 (1 %)
МА (n, %)	1 (0,4)	0 (0)	1,000**	1 (0,3 %)

* критерий χ^2 Пирсона

**2-ст. критерий Фишера

Всего у 231 обследованных пациентов диагностировано 304 аневризмы, в том числе 231 разорвавшаяся ЦА (76%), 73 неразорвавшихся ЦА (24%). В ПМА локализовались 24 аневризмы (7,9%), в ПсоА – 55 (18,1%), в СМА – 124 (40,8%), в интракраниальном сегменте ВСА – 87 (28,6%), в ЗМА – 2 (0,7%), в БА – 4 (1,3%), в ПА – 3 (1%), в МА – 1 (0,3%), в ЗсоА – 4 аневризмы (1,3%) (табл. 6.3.1).

Множественные аневризмы диагностированы у 58 пациентов (25,1%), в том числе по 2 аневризмы диагностированы у 49 пациентов (21,2%), 3 аневризмы – у 6 пациентов (2,6%), 4 аневризмы – у 3 пациентов (1,3%). Статистически значимых различий в частотах локализаций разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм в обследованной группе не установлено (таблица 6.3.1).

В обследованной группе ($n = 231$) было 73 мужчины (31,6%), 158 женщин (68,4%). Возраст пациентов составил 52 [44; 59] лет. Медиана возраста мужчин была статистически значимо меньше, чем у женщин (49 [43; 53] против 54 [46; 61]) ($p = 0,0002$). АГ диагностирована у 196 пациентов (84,8%), в том числе среди мужчин – у 63 (86,3%), среди женщин – 133 (84,2%) ($p = 0,844$).

Среди мужчин было диагностировано 89 аневризм, в том числе 73 разорвавшихся аневризм (82%) и 16 неразорвавшихся аневризм (18%); среди женщин диагностировано 215 аневризм, в том числе 158 разорвавшихся аневризм (73,5%) и 57 неразорвавшихся аневризм (26,5%).

Доля разорвавшихся аневризм в общей структуре диагностированных артериальных аневризм головного мозга не имела статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола (82% против 73,5% соответственно) ($p = 0,140$).

Результаты сравнительного анализа частот локализации разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм в зависимости от пола приведены в таблице 6.3.2. Как следует из таблицы 6.3.2. Локализация разорвавшихся аневризм имела особенности в зависимости от пола: аневризмы ПсоА были статистически значимо более распространены среди мужчин по сравнению с женщинами (32,9% против 14,6%) ($p = 0,001$; $\chi^2 = 10,340$; $df = 1$; ОШ = 2,875; 95% ДИ: 1,488-5,555).

Частота разорвавшихся аневризм ВСА, напротив, была значимо меньше среди мужчин по сравнению с женщинами (20,5% против 33,5%) ($p = 0,044$; $\chi^2 = 4,060$; $df = 1$; ОШ = 0,512; 95% ДИ: 0,266-0,988).

При этом распределение неразорвавшихся аневризм по локализации между группами пациентов мужского и женского пола не имело значимых различий (таблица 6.3.2).

Таблица 6.3.2

Локализация разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм
в зависимости от пола

Локализация аневризм	Разорвавшиеся аневризмы (n = 231)		p; ОШ (95% CI) для значимых различий	Неразорвавшиеся аневризмы (n = 73)		p*; ОШ (95% CI)
	Мужчины (n= 73)	Женщины (n=158)		Мужчины (n= 16)	Женщины (n= 57)	
ПМА, n (%)	4 (5,5)	13 (8,2)	0,592**	2 (12,5)	5 (8,8)	0,644**
ПсоА, n (%)	24 (32,9)	23 (14,6)	0,001*; $\chi^2 = 10,340$; $df = 1$ (2,875: 1,488-5,555)	1 (6,2)	7 (12,3)	0,676**
СМА, n (%)	28 (38,3)	60 (37,9)	0,956* $\chi^2 = 0,003$; $df = 1$	9 (56,2)	27 (47,4)	0,530* $\chi^2 = 0,394$; $df = 1$
ВСА, n (%)	15 (20,5)	53 (33,5)	0,044* $\chi^2 = 4,060$; $df = 1$; 0,512 (0,266-0,988)	3 (18,7)	16 (28,1)	0,537**
ЗМА, n (%)	0 (0)	2 (1,3)	1,000**	0 (0)	0 (0)	1,000**
БА, n (%)	1 (1,4)	2 (1,3)	1,000**	1 (6,2)	0 (0)	0,219**
ПА, n (%)	0 (0)	2 (1,3)	1,000**	0 (0)	1 (1,7)	1,000**
МА, n (%)	1 (1,4)	0 (0)	0,316**	0 (0)	0 (0)	1,000**
ЗсоА, n (%)	0 (0)	3 (1,9)	0,553**	0 (0)	1 (1,7)	1,000**

*критерий χ^2 Пирсона **2-ст. точный критерий Фишера

В таблице 6.3.3. представлена локализация неразорвавшихся аневризм в зависимости от пола и этнической принадлежности. Среди неразорвавшихся аневризм наиболее распространенной локализацией была СМА у пациентов в

обеих этнических группах: среди азиатской расы у мужчин (53,8%), у женщин (51,1%); среди европеоидной расы у мужчин (66,7%), у женщин (30,0%) (таблица 6.3.3). Статистически значимых различий в частотах локализаций неразорвавшихся аневризм между мужчинами и женщинами в обеих этнических группах не установлено (таблица 6.3.3).

Таблица 6.3.3

Локализация неразорвавшихся аневризм головного мозга в зависимости от пола и этнической принадлежности

Неразорвавшиеся аневризмы, n = 73						
Локализация аневризм	Азиатская раса (n = 60)		p*; ОШ (95% ДИ)	Европеоидная раса (n = 13)		p*; ОШ (95% ДИ)
	Мужчины (n = 13)	Женщины (n = 47)		Мужчины (n = 3)	Женщины (n = 10)	
ПМА (n, %)	2 (15,4)	3 (6,4)	0,295	0 (0)	2 (20)	1,000
ПсоА (n, %)	1 (7,7)	4 (8,5)	1,000	0 (0)	3 (30)	0,528
СМА (n, %)	7 (53,8)	24 (51,1)	1,000	2 (66,7)	3 (30)	0,510
ВСА (n, %)	2 (15,4)	15 (31,9)	0,314	1 (33,3)	1 (10)	0,423
ЗМА (n, %)	0 (0)	0 (0)	1,000	0 (0)	0	1,000
БА (n, %)	1 (7,7)	0 (0)	0,217	0 (0)	0	1,000
ПА (n, %)	0 (0)	0 (0)	1,000	0 (0)	1 (10)	1,000
МА (n, %)	0 (0)	0 (0)	1,000	0 (0)	0	1,000
ЗсоА (n, %)	0 (0)	1 (2,1)	1,000	0 (0)	0	1,000

*2-ст. точный критерий Фишера

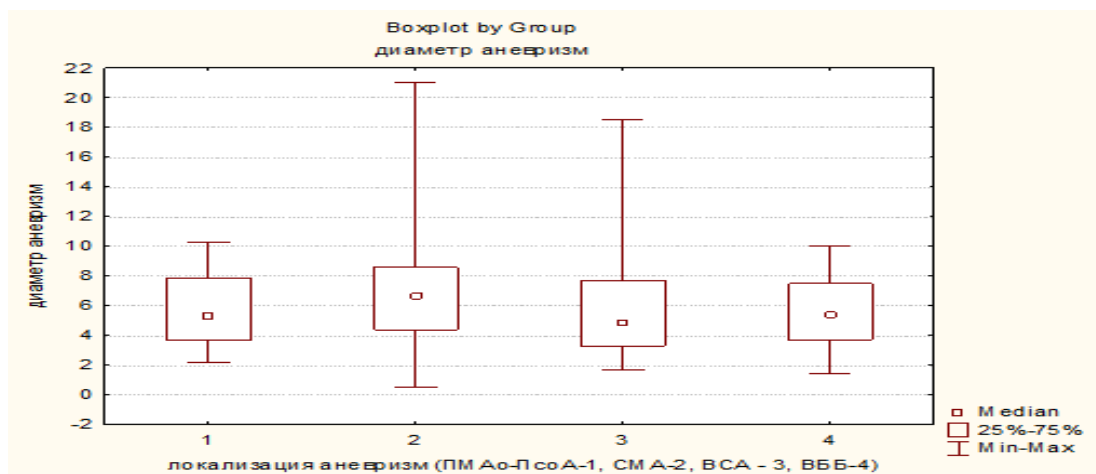


Рисунок. 6.3.1. Диаметр артериальных аневризм головного мозга в общей группе

В общей группе пациентов с аневризмами головного мозга ($n = 304$) медиана диаметра аневризм составила 5,6 [3,8; 7,9] мм, диаметр шейки аневризм составил 3,4 [2,5; 4,4] мм. При сравнительном анализе аневризм различных локализаций (ПМА-ПсоА, СМА, ВСА, ВББ) не установлено значимых различий в диаметре аневризм ($p = 0,075$, соответственно) (критерий Краскела-Уоллиса) (рис. 6.3.1).

Среди пациентов европеоидной расы параметры диаметра аневризм между аневризмами различной локализации не имели значимых различий ($p = 0,520$) (критерий Краскела-Уоллиса) (рис. 6.3.2).

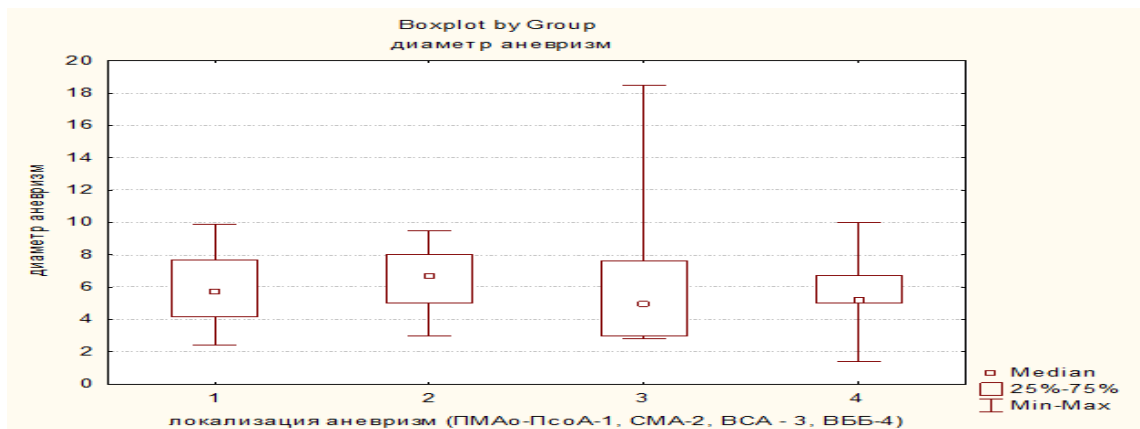


Рисунок. 6.3.2. Диаметр аневризм головного мозга у пациентов европеоидной расы

В группе пациентов азиатской расы установлены статистически значимые различия в показателях медианы диаметра аневризм в зависимости от локализации ($p = 0,048$, критерий Краскела-Уоллиса) (рис. 6.3.3).

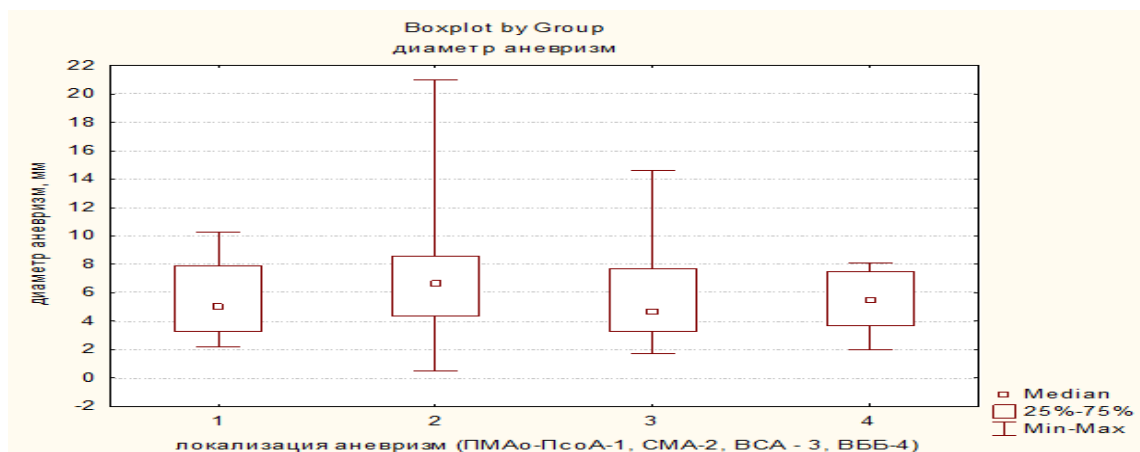


Рисунок. 6.3.3. Диаметр артериальных аневризм головного мозга у пациентов азиатской расы

При дальнейшем анализе установлено, что в группе пациентов азиатской расы диаметр аневризм СМА был статистически значимо больше по сравнению с аневризмами ПМА-ПсоА ($p = 0,038$) и с аневризмами интракраниального сегмента ВСА ($p = 0,032$) (рис. 6.3.3). Медиана диаметра шейки аневризмы не имела значимых различий между аневризмами различных локализаций ($p = 0,063$; критерий Краскела-Уоллиса).

В таблице 6.3.4 представлены результаты сравнительного анализа морфологических параметров разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм в зависимости от локализации аневризмы.

Таблица 6.3.4

Морфологическая характеристика разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм в зависимости от локализации

Локализация аневризмы (n1; n2)	Разорвавшиеся аневризмы, n = 231	Неразорвавшиеся аневризмы, n = 73	p^*
Общая группа (231; 73)			
диаметр аневризмы, мм	5,9 [4,0; 8,0]	5,0 [3,4; 7,7]	0,361
диаметр шейки, мм	3,5 [2,6; 4,4]	3,3 [2,4; 4,4]	0,554
ПМА-ПсоА (64; 15)			
диаметр аневризмы, мм	5,7 [4,2; 8,5]	4,1 [2,9; 5,5]	0,010
диаметр шейки, мм	2,9 [2,4; 4,0]	2,7 [2,4; 3,7]	0,519
СМА (88; 34)			
диаметр аневризмы, мм	6,7 [4,7; 8,5]	5,1 [4,0; 8,7]	0,300
диаметр шейки, мм	3,8 [2,8; 5,0]	3,1 [2,3; 4,7]	0,137
ВСА (67; 19)			
диаметр аневризмы, мм	4,8 [3,2; 7,1]	5,05 [3,3; 10,7]	0,366
диаметр шейки, мм	3,5 [2,8; 4,2]	4,0 [2,6; 5,1]	0,306
ВББ (12; 5)			
диаметр аневризмы, мм	6,1 [3,7; 7,5]	5,0 [3,8; 5,2]	0,673
диаметр шейки, мм	3,6 [1,9; 4,9]	3,3 [3,0; 3,6]	0,608

n1 количество разорвавшихся аневризм

n2 количество неразорвавшихся аневризм

* U-критерий Манна-Уитни

Среди разорвавшихся аневризм в общей группе диаметр купола и шейки составил 5,9 [4,0; 8,0] мм и 3,5 [2,6; 4,4] мм соответственно; среди неразорвавшихся

аневризм – 5,0 [3,4; 7,7] мм и 3,3 [2,4; 4,4] мм, соответственно. Значимых различий в диаметре купола и шейки между аневризмами с разрывом и без разрыва в общей группе не установлено ($p = 0,361$ и $p = 0,554$, соответственно) (таблица 6.3.4). Статистически значимые различия в показателях медианы диаметра аневризм были получены для аневризм ПМА-ПсоА: диаметр разорвавшихся аневризм был больше, чем неразорвавшихся (5,7 [4,2; 8,5] против 4,1 [2,9; 5,5] мм ($p = 0,010$)). Диаметр разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм других локализаций не имел значимых различий (таблица 6.3.4; рис. 6.3.4). Значимых различий в величине шейки аневризм также не установлено для аневризм всех локализации (таблица 6.3.4).

Результаты сравнительного анализа характеристик аневризм головного мозга в зависимости от статуса “с разрывом/без разрыва” в зависимости от пола приведены в таблице 6.3.5.

Таблица 6.3.5

Морфологическая характеристика разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм

Параметр	Разорвавшиеся аневризмы, n = 231	Неразорвавшиеся аневризмы, n = 73	p^* ; ОШ (95% ДИ) для значимых различий
1. Диаметр аневризмы			
общая группа, мм (Ме [Q1;Q3])	5,9 [4,0; 8,0]	5,0 [3,4; 7,7]	0,361
мужчины, мм (Ме [Q1;Q3])	6,4 [4,3; 9,0]	4,6 [3,35; 6,45]	0,104
женщины, мм (Ме [Q1;Q3])	5,6 [3,8; 7,7]	5,2 [3,5; 7,8]	0,994
< 5 мм, n (%)	85 (36,8 %)	33 (45,2 %)	0,199** $\chi^2 = 1,652; df = 1$
5 – 6,9 мм, n (%)	59 (25,5)	17 (23,3)	0,698** $\chi^2 = 0,150; df = 1$
7–9,9 мм, n (%)	67 (29,0)	11 (15,1)	0,017** $\chi^2 = 5,648; df = 1$ 2,303 (1,142-5,643)
10 и > мм, n (%)	20 (8,7)	12 (16,4)	0,059** $\chi^2 = 3,565; df = 1$
2. Диаметр шейки аневризм, мм (Ме [Q1;Q3])	3,5 [2,6 ; 4,4]	3,3 [2,4; 4,4]	0,554
3. Многокамерные аневризмы, n (%)	25 (10,8)	7 (9,6)	1,000**

*U-критерий Манна-Уитни

**критерий χ^2 Пирсона

Медиана диаметра разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм в общей группе, в подгруппе пациентов мужского пола, в подгруппе пациентов женского пола не имела статистически значимых различий (таблица 6.3.5).

Распространенность многокамерных аневризм не имела значимых различий между обследуемыми подгруппами ($p = 0,936$) (таблица 6.3.5).

Большинство аневризм с разрывом имели диаметр менее 7 мм ($n = 144$; 62,3%), также как и большинство неразорвавшихся аневризм ($n = 50$; 68,5%) ($p = 0,402$), при этом доля аневризм диаметром менее 5 мм была наибольшей среди разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм (36,8% и 45,2% соответственно, $p = 0,216$). Частота аневризм с диаметром 7 – 9,9 мм была статистически значимо больше среди разорвавшихся аневризм по сравнению с неразорвавшимися аневризмами ($p = 0,017$; $\chi^2 = 5,648$; $df = 1$; ОШ = 2,303; 95% ДИ: 1,142-5,643) (таблица 6.3.5).

Таким образом, для мужчин и женщин коренных этносов Якутии азиатской расы наиболее распространенной локализацией аневризм является СМА (40,0% и 40,3% соответственно). Среди мужчин европеоидной расы наиболее частой локализацией аневризм является ПсоА (52,2%), а среди женщин европеоидной расы – интракраниальный сегмент ВСА (42,8%).

Установлены значимые различия в локализации аневризм в зависимости от пола. У пациентов мужского пола по сравнению с женщинами статистически значимо чаще диагностировались аневризмы ПМА-ПсоА (43,9% против 25,8%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 15,339$; $df = 1$; ОШ = 2,241; 95% ДИ: 1,491-3,368). При этом у мужчин аневризмы интракраниального сегмента ВСА диагностировались реже, чем у женщин (14,02% против 31,2%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 16,375$; $df = 1$; ОШ = 0,360; 95% ДИ: 0,216-0,597). Кроме того множественные аневризмы у мужчин диагностировались реже, чем у женщин: 15,2% против 23,8%, соответственно ($p = 0,032$; $\chi^2 = 4,592$; $df = 1$; 95% ДИ: 0,577 (0,348-0,958)).

Средний возраст пациентов с САК мужского пола значимо меньше, чем пациентов женского пола ($p = 0,0000001$). Доля женщин среди пациентов с САК

коренного этноса выше, чем среди пациентов европеоидной расы (66,8% против 54,9%; $p = 0,029$; $\chi^2 = 4,763$; $df = 1$; 95% ДИ: 1,650 (1,050-2,594)).

Диаметр купола аневризмы от 7 мм до 9,9 мм статистически значимо чаще диагностируется у разорвавшихся аневризм по сравнению с неразорвавшимися аневризмами ($p = 0,017$; $\chi^2 = 5,648$; $df = 1$; ОШ = 2,303; 95% ДИ: 1,142-5,643).

6.4. Прогнозирование исходов субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм

Для прогнозирования летального исхода САК при разрыве аневризм головного мозга был проведен логистический регрессионный анализ, в качестве зависимой переменной была использована бинарная переменная «Исход инсульта» с двумя категориями: 0 – выжили; 1 – летальный исход.

В качестве потенциальных предикторов летального исхода САК в анализ были включены:

- Номинальные дихотомические переменные с градациями: наличие признака – 1, отсутствие признака – 0 (АГ, СД, ФП, ИБС, ПИКС, наличие нефропатии, дислипидемия, применение антикоагулянтов, коагулопатия, алкоголизм, гепатит, церебральная амилоидная ангиопатия, прорыв крови в желудочки мозга, ООГ, ЦКС, смещение срединных структур головного мозга, пневмония, инфаркт миокарда в острой стадии инсульта, острое кровотечение из желудочно-кишечного тракта, перенесенное ОНМК в анамнезе, СПОН, хирургическое лечение аневризм).
- Номинальные переменные: пол (градации: 1 – мужской, 2 – женский), этническая принадлежность (градации: 1 – коренной этнос, 2 – европеоидная раса, 3 – другие); локализация гематомы (градации: локализация гематомы (1 - медиальная, 2 - латеральная, 3 - лобарная, 4 – в стволе мозга, 5 – в мозжечке, 6 – смешанная).
- Непрерывные количественные переменные: возраст (количество лет), объем гематомы (мл), уровни ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП (ммоль/л), уровни МНО, АЧТВ, ПТИ, количество тромбоцитов ($n \times 10^9$);
- Порядковые переменные: выраженность неврологической симптоматики в дебюте заболевания по шкалам Glasgow (баллы) и NIHSS (баллы).

Ограничениями включения в группу анализа были наличие оценки неврологического дефицита по шкалам NIHSS и Glasgow в дебюте заболевания, степени инвалидизации после инсульта по модифицированной шкале Рэнкин (приложение 3).

Из общего состава выборки ($n = 446$) в анализ были включены 206 случаев САК при разрыве аневризм головного мозга (46,2%). В обследуемой группе пациентов был 51 летальный случай (24,7%).

В результате анализа создана модель с хорошей прогностической способностью, конкордантность 86,9% ($\chi^2 = 92,3$, $df = 4$, $p < 0,001$), на конечном этапе состоящая из таких предикторов как ООГ, баллы Glasgow и баллы NIHSS в дебюте заболевания, наличие ЦКС (рис. 6.4.1.). Значение $-2\log$ составило 138,1; критерия Хосмера-Лемешова -0,224; R квадрата Нэйджелкерка – 0,54.

Развитие ООГ является неблагоприятным предиктором в отношении летального исхода ($p < 0,001$) с отношением шансов 25,2. Выраженное угнетение сознания в дебюте заболевания (низкий балл по шкале Glasgow) увеличивает вероятность неблагоприятного исхода ($p = 0,047$). При наличии такого осложнения как ЦКС риск летального исхода увеличивается в 17,8 раз (таблица 6.4.1).

Таблица 6.4.1.

Коэффициенты логистической регрессии прогноза летального исхода субарахноидальных кровоизлияний при разрыве артериальных аневризм

Предиктор	B	SE	χ^2 Вальда	p	ОШ (95% ДИ)
Конкордантность 86,9%. $\chi^2 = 92,3$, $df = 4$, $p < 0,001$					
Острая окклюзионная гидроцефалия	3,226	0,590	29,9	< 0,001	25,18 (7,9-79,5)
Баллы Glasgow	- 0,253	0,127	3,96	0,047	0,78 (0,61-0,99)
Баллы NIHSS	0,017	0,039	0,198	0,657	1,02 (0,94-1,09)
Цереброкардиальный синдром	2,879	0,831	11,987	0,001	17,79 (3,5-90,8)
Константа	1,086	1,911	0,323	0,570	2,96

Примечание. B – регрессионные коэффициенты; SE – стандартная ошибка; df – число степеней свободы; p – достигнутый уровень значимости; ОШ (95% ДИ) – отношение шансов с 95% доверительными интервалами

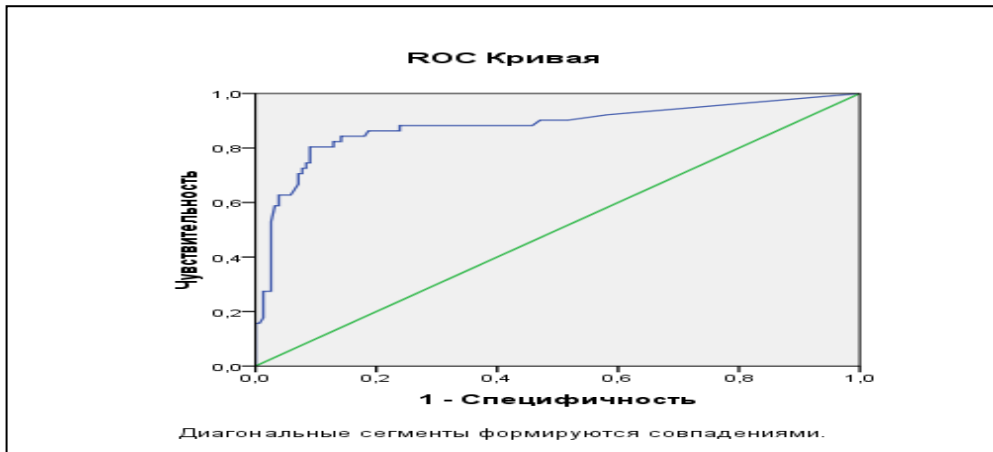


Рисунок 6.4.1. ROC-кривая регрессионной функции прогноза летального исхода субарахноидальных кровоизлияний

При построении ROC-кривой регрессионной функции прогноза летального исхода площадь под кривой составила 0,88 (95% ДИ: 0,82-0,94) (рис. 6.4.1). На основании построения площади под кривой полученную модель можно расценить как обладающую хорошей прогностической способностью, чувствительность 71%, специфичность 92%.

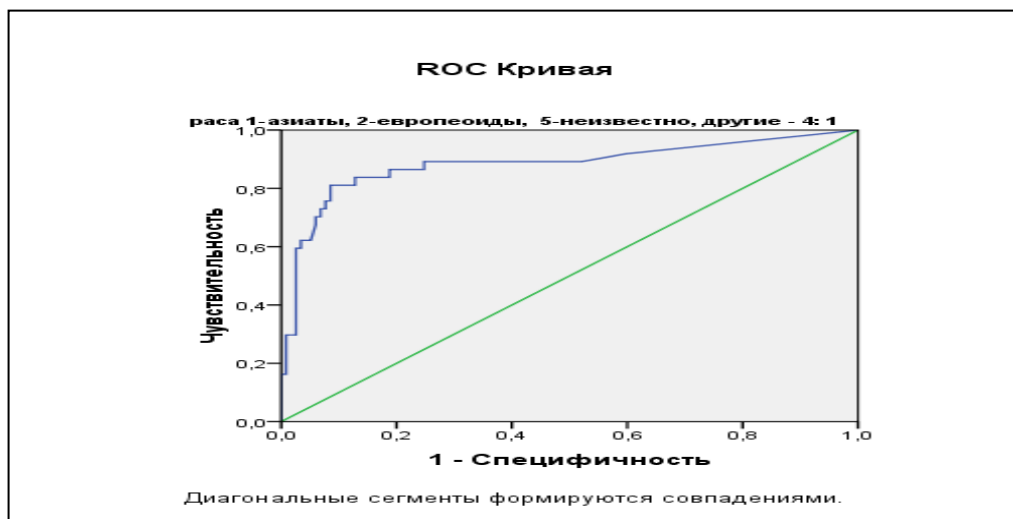


Рисунок 6.4.2. ROC-кривая регрессионной функции прогноза летального исхода субарахноидальных кровоизлияний в группе пациентов азиатской расы

При анализе полученной модели в группе пациентов с САК азиатской расы ($n = 154$) площадь под ROC-кривой регрессионной функции прогноза летального исхода составила 0,88 (95% ДИ: 0,81-0,96) (рис. 6.4.2). Летальность в данной группе составила 24% ($n = 37$).

В группе пациентов с САК европеоидной расы ($n = 44$) летальность составила 25% ($n = 11$). Площадь под ROC-кривой регрессионной функции прогноза при применении модели составила 0,82 (95% CI : 0,66-0,98) (рис. 6.4.3). Таким образом, модель обладает хорошей прогностической способностью.

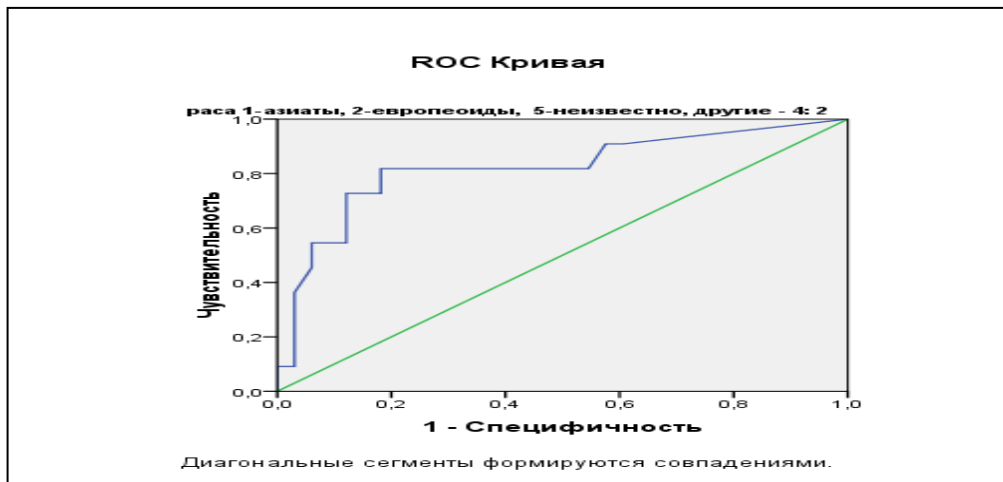


Рисунок 6.4.3. ROC-кривая регрессионной функции прогноза летального исхода субарахноидальных кровоизлияний в группе пациентов европеоидной расы

Для определения прогноза функционального исхода заболевания среди выживших пациентов с САК была проанализирована модель, в качестве зависимой переменной для которой выбрали исход заболевания в соответствии с неврологическим дефицитом в конце острого периода, оцененной по шкале Рэнкин. За зависимую переменную приняли бинарную переменную “Функциональный исход” с градациями: благоприятный исход (код 0) и неблагоприятный исход (код 1).

Благоприятный исход (код 0) соответствовал оценке по шкале Рэнкин от 0 до 3 баллов включительно (0 баллов – нет симптомов; 1 балл – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов, пациент способен выполнять все повседневные обязанности; 2 балла – легкое нарушение жизнедеятельности, пациент не способен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи; 3 балла – умеренное нарушение жизнедеятельности, требуется некоторая помощь, однако пациент способен ходить без посторонней помощи). Неблагоприятный (код 1) соответствовал оценке по шкале Рэнкин 4-5 баллов (4

балла – выраженное нарушение жизнедеятельности, пациент не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи, 5 баллов – тяжелое нарушение жизнедеятельности, пациент прикован к постели, требуется постоянный присмотр персонала) (Приложение 3).

В качестве потенциальных предикторов для регрессионного анализа были выбраны параметры, которые использовались для модели прогнозирования летального исхода САК. Оценка качества модели прогноза проведена с применением ROC-анализа и построения кривой.

В анализ было включено 140 случаев САК из общей группы ($n = 323$) (43,3% от общего количества наблюдений). Благоприятный исход с оценкой 1-3 балла по шкале Рэнкин диагностирован у 116 пациентов (82,8%), неблагоприятный исход с оценкой 4-5 баллов по шкале Рэнкин – у 24 пациентов (17,1%). В результате логистического регрессионного анализа построена модель функционального исхода с хорошей прогностической способностью, коэффициент конкордантности 87,1% ($\chi^2 = 34,063$, $df = 3$, $p < 0,001$). Значение $-2\log$ составило 94,2; критерия Хосмера-Лемешова -0,688; R квадрата Нэйджелкерка — 0,36.

Таблица 6.4.2.

Коэффициенты логистической регрессии прогноза неблагоприятного функционального исхода у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями

Предиктор	B	SE	χ^2 Вальда	p	ОШ (95% ДИ)
$\chi^2 = 34,063$, $df = 3$, $p < 0,001$. Конкордантность 87,1%					
Баллы NIHSS в дебюте заболевания	0,073	0,036	4,117	0,042	1,07 (1,002–1,15)
Объем гематомы	0,038	0,017	5,245	0,022	1,04 (1,005-1,07)
Пневмония	2,028	0,642	9,986	0,002	7,59 (2,16-26,71)
Константа	-2,789	0,397	49,431	<0,001	0,061

Примечание. B – регрессионные коэффициенты; SE – стандартная ошибка; df – число степеней свободы; p – достигнутый уровень значимости; ОШ (95 % ДИ) – отношение шансов с 95 % доверительными интервалами.

Установлены следующие предикторы исхода у выживших пациентов с САК: выраженность неврологической симптоматики в дебюте заболевания по шкале NIHSS, наличие гематомы и ее объем, наличие пневмонии (таблица 6.4.2).

Предикторами неблагоприятного функционального исхода к концу острого периода инсульта среди выживших пациентов с САК были наличие и объем гематомы (отношение шансов 1,04), а также выраженность неврологической симптоматики в дебюте заболевания (отношение шансов 1,07). При развитии такого осложнения как пневмония риск неблагоприятного функционального исхода увеличивался в 7,6 раз. Чувствительность составила 38%, специфичность – 97%.

Таким образом, предикторами летального исхода САК являются наличие ООГ, баллы Glasgow в дебюте заболевания, наличие ЦКС. Развитие ООГ является неблагоприятным предиктором в отношении летального исхода ($p < 0,001$) с отношением шансов 25,2. Выраженное угнетение сознания в дебюте заболевания (низкий балл по шкале Glasgow) увеличивает вероятность неблагоприятного исхода ($p=0,047$). При наличии такого осложнения как ЦКС риск летального исхода увеличивается в 17,8 раз. Данная модель прогноза летального исхода имеет хорошую прогностическую способность как в общей группе, так и в группе пациентов европеоидной и азиатской рас.

Предикторами неблагоприятного функционального исхода к концу острого периода среди выживших пациентов с САК были наличие и объем гематомы (отношение шансов 1,04), а также выраженность неврологической симптоматики в дебюте заболевания (отношение шансов 1,07). При развитии такого осложнения как пневмония риск неблагоприятного функционального исхода увеличивался в 7,6 раз.

Клинический пример 1. Приводим клиническое наблюдение случая геморрагического инсульта вследствие разрыва церебральной аневризмы.

Пациент Н., 36 лет, женщина, якутская этническая принадлежность. Доставлена в Региональный сосудистый центр санитарной авиацией. Жалобы при госпитализации: на цефалгию, боли в шейном отделе позвоночника. Из анамнеза: утром внезапно развилась сильная головная боль, многократная рвота. Наследственность по ОНМК не отягощена. Артериальную гипертонию отрицает. Не курит. Пациентка была госпитализирована в центральную районную больницу,

проведена экстренная телемедицинская консультация с Региональным сосудистым центром (РСЦ), консультирована нейрохирургом и неврологом, рекомендован перевод в РСЦ. Доставлена в РСЦ санитарной авиацией через 7 часов после дебюта заболевания.

Состояние при поступлении: тяжелое. Кожные покровы и видимые слизистые обычного цвета, чистые. Дыхание самостоятельное, везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Число дыхательных движений 18 в мин, сатурация SpO₂ 98%. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, АД 132/85 – 128/85 мм рт. ст., число сердечных сокращений 71 в мин, температура тела 36,4 градусов. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, безболезненный. Перистальтика кишечника выслушивается, умеренная. Мочеиспускание через катетер. Неврологический статус: в сознании, отвечает на вопросы правильно, выполняет простые команды. Черепно-мозговые нервы: Глазные щели D = S. Зрачки D = S, фотореакция живая, движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Тригеминальные точки безболезненны, чувствительность на лице не нарушена. Пареза мимической мускулатуры нет. Глотание, фонация не нарушены. Девиации языка нет. Рефлексы орального автоматизма не вызываются. Объем активных движений в конечностях не ограничен. Парезов в конечностях нет. Тонус мышц равномерный, физиологичный. Сухожильные рефлексы D = S, живые. Патологические рефлексы не вызываются. Чувствительных нарушений не выявлено. Речевые нарушения не выявлены. Менингеальные симптомы: выраженная ригидность затылочных мышц, симптом Кернига 65 градусов. Неврологическая симптоматика по шкале NIHSS – 0 баллов, по шкале Glasgow – 15 баллов, по шкале Hunt-Hess – 1 балл.

По экстренным показаниям проведено КТ головного мозга (рис. 6.3.5), на котором диагностировано субарахноидальное кровоизлияние с наличием геморрагического содержимого в боковых и 4-м желудочках: определяется гиперденсивные скопления в бороздах левой височной доли, межполушарной щели, в бороздах левой теменной, лобной долях, в латеральных щелях с обеих сторон, а так же в предмостовой, предпонтинной, мосто-мозжечковой цистернах.

Срединные структуры без смещения. Желудочковая система симметричная, не расширена, имеется наличие геморрагического содержимого в задних рогах, в 4-м желудочке. Конвекситальные корковые борозды не расширены. Корковые борозды не расширены. Оценка по шкале Фишера – 2.

Проведены по экстренным показаниям лабораторные исследования на коагулологию, глюкозу крови, общий анализ крови, ЭКГ, которые не выявили патологии.

На транскраниальной ультразвуковой доплерографии установлено: гемодинамические показатели кровотока артерий мозга в диапазоне возрастных нормативных величин. Асимметрия кровотока СМА (M1) = 32% S > D, СМА (M2) = 35% S > D.

Для диагностики источника кровотечения по экстренным показаниям проведена субтракционная церебральная панангиография с применением контрастного вещества ультравист. Выполнены ангиографии ВСА справа, слева, ВА справа, в DSA 3D режиме справа, слева. Диагностирована мешотчатая артериальная аневризма в области бифуркации M1 определяется диаметрами 3.8 x 2.6 мм, шейка 2.3 мм. ПА слева: не выраженная, контуры ровные четкие, не спазмирована, не смещена. ПА справа: контуры ровные четкие, не спазмирована, не смещена. Основная артерия: не спазмирована, не смещена. Задняя мозговая артерия с обеих сторон: контуры ровные четкие, не спазмирована, не смещена. В венозную фазу отток по всем венам симметричный. Заключение: Артериальная мешотчатая аневризма бифуркации M1 СМА слева. Проведена операция микроспиральной эмболизации аневризмы M1 левой СМА. На контрольной ангиографии отмечается тотальное закрытие аневризмы.



Рисунок. 6.3.5.
 Пациент Н., 36 лет.
 Компьютерная томография
 головного мозга.
 Субарахноидальное
 кровоизлияние

Данное клиническое наблюдение демонстрирует случай геморрагического инсульта при разрыве аневризмы средней мозговой артерии. В дебюте заболевания у пациентки наблюдались признаки выраженного менингеального синдрома и отсутствие очаговой симптоматики. Нейровизуализационное исследование (КТ головного мозга) выявило признаки субарахноидального кровоизлияния. На транскраниальной ультразвуковой доплерографии диагностирована асимметрия кровотока по средним мозговым артериям, свидетельствующая о наличии вазоспазма в левой СМА. Проведенная по экстренным показаниям церебральная ангиография диагностировала аневризму М1 средней мозговой артерии слева. Окклюзия аневризмы была достигнута микроспиральной эмболизацией, проведенной по экстренным показаниям.

Телемедицинские консультации способствуют своевременной диагностике и определению тактики ведения пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями, находящимися в отдаленных от специализированных отделений (регионального сосудистого центра, нейрохирургического отделения) лечебных учреждениях. Применение телемедицинских технологий особенно актуально для регионов с обширной территорией и малой плотностью населения.

ГЛАВА 7. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЯМ ПРИ РАЗРЫВЕ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Основные положения данной главы опубликованы в результатах исследования [376].

С целью изучения факторов генетической предрасположенности к САК при разрыве артериальных аневризм головного мозга проведено молекулярно-генетическое исследование возможной ассоциации с риском заболевания носительства пяти SNP четырех генов, а именно Gln12Ter гена *AMPD1* (rs146422068), Thr715Pro гена *SELP* (rs6133), A1166C гена *AGTR1* (rs5186), Thr174Met и Met235Thr гена *AGT* (rs4762 и rs699, соответственно), а также инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена *ACE* (rs4646994). Для проведения исследования применялся метод «случай-контроль» в группах пациентов с САК (n = 77) и группе сравнения (n = 200), сопоставимых по этнической принадлежности. Этническая принадлежность устанавливалась по критериям, учитывающим сведения о кровных родственниках по материнской и отцовской линии до третьего поколения (Приложение 11).

Обследуемая группа пациентов состояла из 77 пациентов с САК, в том числе 37 мужчин (48,1%), 40 женщин (51,9%). Все пациенты принадлежали к коренному этносу азиатской расы (якуты) (100%). Диагноз был установлен на основании клинического обследования (неврологический осмотр со сбором анамнеза (100%), осмотр нейрохирурга (100%), осмотр кардиолога, терапевта (100%), нейровизуализационные исследования (КТ или МРТ головного мозга) (100%), субтракционная церебральная панангиография (100%), ультразвуковое исследование (доплеровское и дуплексное) брахиоцефальных сосудов (100%), лабораторные исследования коагулологии, общеклинические анализы (100%).

Группа сравнения состояла из 200 человек без клинических и анамнестических данных ОНМК, постоянно проживающих на территории Якутии, в том числе 66 мужчин (33%), 134 женщины (67%). Все лица группы сравнения принадлежали к коренному этносу азиатской расы (якуты). Клиническое

обследование данной группы включало неврологический осмотр со сбором анамнеза (100%), осмотр кардиолога, терапевта (100%), лабораторные исследования коагулологии, электрокардиографию (100%), общеклинические анализы (100%).

Средний возраст пациентов с САК составил 51,0 [42,0; 59,0] лет. Средний возраст лиц группы сравнения составил 48,0 [38,0; 55,0] лет ($p = 0,019$) (U-критерий Манна-Уитни).

Частоты носительства аллелей и генотипов полиморфизма Gln12Ter гена *AMPD1*, полиморфизма Thr715Pro гена *SELP*, полиморфизма A1166C гена *AGTR1*, полиморфизма I/D гена *ACE*, полиморфизма Thr174Met гена *AGT* в группах пациентов с САК и в группе сравнения представлены в таблицах 7.1. – 7.5.

В результате исследования биаллельного SNP кандидатного локуса гена *AMPD1* не выявлено значимых различий в частоте носительства аллелей и генотипов данного полиморфизма между группой пациентов и группой сравнения. Так, в группе пациентов доля носителей аллеля G полиморфизма Gln12Ter (rs146422068) данного гена составила 98,7%, а в группе сравнения – 99,5% ($p = 0,479$), доля носителей аллеля T соответственно составила 5,2% и 5,0% ($p = 1,000$). Также не было получено статистически значимых различий в частотах носителей генотипа GG между группами пациентов с САК и группой сравнения (94,8% против 95,0% соответственно, $p = 1,00$), генотипа GT (3,9% против 4,5% соответственно, $p = 1,00$) и генотипа TT (1,3% против 0,5% соответственно, $p = 0,479$) (таблица 7.1).

Для полиморфизма Thr715Pro гена *SELP* (rs6133) не установлено статистически значимых различий в частоте носительства аллелей между пациентами с САК и группой сравнения: количество носителей аллеля G (5,2% против 6,0%, $p = 1,000$), аллеля T (98,7% против 99,5% соответственно, $p = 0,479$). Количество носителей генотипа GT не имело статистически значимых различий между обследуемыми группами (3,9% против 5,5%, $p = 0,764$), как и количество носителей генотипов GG (1,3% против 0,5%, $p = 0,479$) и TT (94,8% против 94,0% соответственно, $p = 1,00$) (таблица 7.2).

Результаты сравнительного анализа распределения вариантов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* представлены в таблице 7.3. Для данного полиморфизма установлены статистически значимые различия в частоте носительства аллелей, а также генотипов между группой пациентов с САК и группой сравнения. По данным исследования, частота аллеля С была значимо больше в группе САК ($p = 0,015$; ОШ = 1,63; 95% ДИ: 1,11-2,40), кроме того, количество носителей данного аллеля также было статистически значимо больше в группе пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения (79,2% против 57,5%) ($p = 0,001$; ОШ = 2,82; 95% ДИ: 1,52-5,23). Распространенность аллеля А была статистически значимо меньше в группе пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения (59,7% против 70,7%) ($p = 0,015$; ОШ = 0,61; 95% ДИ: 0,42-0,90), но при этом не было установлено значимых различий в количестве носителей аллеля А между обеими группами (98,7% и 99,0% соответственно, $p = 1,00$). Для генотипов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* были получены статистически значимые результаты для вариантов АА и АС. Так, частота генотипа АА была меньше в группе САК по сопоставлению с группой сравнения (20,8 % против 42,5 %, соответственно) ($p = 0,001$; ОШ = 0,35; 95% ДИ: 0,19-0,66). В отношении носительства генотипа АС была получена обратная тенденция: частота данного генотипа была статистически значимо выше в группе пациентов (77,9% против 56,5%) ($p = 0,001$; ОШ = 2,71; 95% ДИ: 1,48-4,9). Частота носительства генотипа СС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* в обеих исследуемых группах не имела статистически значимых различий ($p = 1,00$) (таблица 7.3).

Для полиморфизма I/D гена *ACE* (rs4646994) не было установлено статистически значимых различий в частоте генетических вариантов между пациентами с САК и группой сравнения (таблица 7.4): частота носителей генотипа II среди пациентов с САК составила 15,6% против 18,0% среди группы сравнения ($p = 0,725$), а носителей генотипа ID 75,3% против 76,0% соответственно ($p = 1,00$), носителей генотипа DD 9,1% против 6,0% ($p = 0,426$) (таблица 7.4).

В результате исследования биаллельного кандидатного локуса гена *AGT* (Thr174Met *AGT* (rs4762)) также не установлено статистически значимых различий

в частотах аллелей и генотипов между группой САК и группой сравнения. Количество носителей аллеля А составило в группе пациентов 98,7% против 95,0% в группе сравнения ($p = 0,300$), носителей аллеля G – 100% против 99,5% соответственно, $p = 1,00$). Для полиморфизма THr174Met (rs4762) гена *AGT* частоты носителей генотипа AA не имели статистически значимых различий между группой пациентов с САК и группой сравнения ($p = 1,00$), как и для генотипа AG (98,7% против 94,5%, $p = 0,189$) и для генотипа GG данного полиморфизма (1,3% против 5,0% соответственно, $p = 0,300$) (таблица 7.5).

Для оценки прогностической ценности идентифицированного генетического маркера далее рассчитали чувствительность и специфичность теста, прогностическую ценность отрицательного результата и прогностическую ценность положительного результата. Маркеры со специфичностью и/или чувствительностью более 70,0% считали значимыми. Для носительства аллеля С полиморфизма A1166C гена *AGTR1* чувствительность в отношении риска САК была высокой и составила 79,2%, но при этом носительство данного аллеля характеризуется низкой специфичностью (42,5%) в отношении возможного риска САК. Для генотипа AC полиморфизма A1166C гена *AGTR1* чувствительность составила 77,9%, при этом специфичность для риска заболевания также была невысокой и составила 43,5% (таблица 7.6). Следовательно, носительство аллеля С и аллельного сочетания AC полиморфизма A1166C гена *AGTR1* (rs5186) является чувствительным маркером риска САК при разрыве артериальных аневризм головного мозга, но характеризуется низкой специфичностью.

Предлагаемый способ прогнозирования риска САК при разрыве артериальных аневризм головного мозга можно проиллюстрировать следующими примерами.

Клинический пример 2.

Пациент С., 35 лет, якут. В анамнезе: страдает артериальной гипертонией. Вредных привычек нет. Заболел остро, внезапно потерял сознание, многократная рвота, развился правосторонний гемипарез, речевые расстройства. При обследовании на КТ головного мозга диагностировано субарахноидальное

кровоизлияние, гематома в височно-теменных отделах левого полушария, объёмом до 20,0 см³ вследствие разрыва аневризмы левой средней мозговой артерии, со смещением срединных структур вправо до 1 мм. На церебральной ангиографии выявлена крупная мешотчатая аневризма развилки правой средней мозговой артерии, многокамерная аневризма средней мозговой артерии слева. В объективном статусе: правосторонняя гемиплегия, моторная афазия. Проведено оперативное лечение разорвавшейся аневризмы левой средней мозговой артерии (клипирование). Генотипирование выявило носительство генотипа АС полиморфизма А1166С гена *AGTR1*. В конце острого периода инсульта в неврологическом статусе сохранялся глубокий правосторонний гемипарез, элементы моторной афазии, пациент выписан из стационара для продолжения лечения по месту жительства.

С учетом результатов клинического, инструментального и молекулярно-генетического исследования пациент относится к диспансерной группе высокого риска повторного ГИ. Для профилактики повторного САК рекомендуется:

- На 1-м этапе консультация нейрохирурга, при наличии показаний провести плановое хирургическое лечение неразорвавшейся аневризмы правой СМА;
- На 2-м этапе провести обследование родственников пациента первой степени родства на носительство вариантов полиморфизма А1166С гена *AGTR1*;
- На 3-м этапе – при положительном результате генотипирования (носительство вариантов полиморфизма А1166С гена *AGTR1* с участием аллеля С) родственникам пациента рекомендуется обследование с использованием малоинвазивных методов выявления аневризм сосудов головного мозга (КТ-ангиография и/или МР-ангиография);
- На 4-м этапе – при выявлении артериальной аневризмы головного мозга консультация нейрохирурга для определения показаний к проведению инвазивных методов диагностики (церебральная панангиография) и наличия показаний к хирургическому лечению аневризмы (до ее разрыва);

Клинический пример 3.

Пациент Т., 35 лет, якутка. Жалобы: на периодический подъем артериального давления до 160/90 мм рт. ст., сопровождающийся небольшой головной болью. В анамнезе: артериальная гипертония, принимает гипотензивные препараты. Инсульт в анамнезе отрицает. Родная сестра пациентки перенесла субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга. При неврологическом обследовании у пациентки: нарушений черепной иннервации не выявлено; парезов конечностей, чувствительных, координаторных и речевых расстройств не выявлено. Нарушений когнитивных функций нет. Результаты генотипирования: носительство генотипа АС полиморфизма А1166С гена *AGTR1*.

Учитывая наследственную отягощенность по САК у родственника первой степени родства, этническую принадлежность, носительство генетического фактора риска САК – генотипа АС полиморфизма А1166С гена *AGTR1*, пациентка относится к группе риска развития ГИ. Для профилактики заболевания пациентке рекомендуется:

- На 1-м этапе – обследование с использованием малоинвазивных методов выявления артериальных аневризм головного мозга (КТ-ангиография и/или МР-ангиография);

- На 2-м этапе – при выявлении аневризмы головного мозга консультация нейрохирурга для определения показаний к проведению инвазивных методов диагностики (церебральная панангиография) и наличия показаний к хирургическому лечению аневризмы (до ее разрыва);

- На 3-м этапе – провести обследование родственников первой степени родства (генотипирование на носительство вариантов полиморфизма А1166С гена *AGTR1*); при положительном результате (носительство вариантов полиморфизма А1166С гена *AGTR1* с участием аллеля С) провести неинвазивные методы диагностики аневризмы сосудов головного мозга (КТ-ангиография и/или МР-ангиография) и далее провести мероприятия по алгоритму 2-го этапа.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на наличие значимых различий в частоте носительства аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* между группами пациентов с САК при разрыве аневризм сосудов головного мозга и группой сравнения. Частота аллеля С была выше в группе пациентов с САК ($p = 0,015$; ОШ = 1,63; 95% ДИ: 1,11-2,40). Частота носительства аллеля С и генотипа АС также выше в группе пациентов по сопоставлению с группой сравнения ($p = 0,001$, ОШ = 2,82; 95% ДИ: 1,52-5,23 и $p = 0,001$; ОШ = 2,71; 95% ДИ: 1,48-4,90, соответственно). Следовательно, носительство аллеля С и генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* ассоциировано с повышенным риском САК при разрыве артериальных аневризм головного мозга у лиц азиатской расы.

Носительство полиморфизмов Gln12Ter гена *AMPD1* (rs146422068), Thr715Pro гена *SELP* (rs6133), I/D гена *ACE* (rs4646994), Thr174Met гена *AGT* (rs4762) не ассоциировано с риском развития САК при разрыве аневризм головного мозга.

Частоты аллелей и генотипов полиморфного участка Gln12Ter гена <i>AMPD1</i> в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения							
Ген	Полиморфизм	Аллели/ генотипы	Группа пациентов (n = 77) абс. (%)	Группа сравнения (n = 200) абс. (%)	p*	ОШ (95% ДИ) для значимых различий	
<i>AMPD1</i>	Gln12Ter rs146422068	Аллели, число (%)					
		G	149 (96,8)	389 (97,2)	0,779		
		T	5 (3,2)	11 (2,7)	0,779		
		Аллели, число (%) носителей					
		G	76 (98,7)	199 (99,5)	0,479		
		T	4 (5,2)	10 (5,0)	1,00		
		Генотипы, число (%) носителей					
		GG	73 (94,8)	190 (95,0)	1,00		
		GT	3 (3,9)	9 (4,5)	1,00		
		TT	1 (1,3)	1 (0,5)	0,479		

*2-ст. точный критерий Фишера

Таблица 7.2

Частоты аллелей и генотипов полиморфного участка Thr715Pro гена <i>SELP</i> в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения							
Ген	Полиморфизм	Аллели/ генотипы	Группа пациентов (n = 77) абс. (%)	Группа сравнения (n = 200) абс. (%)	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ) для значимых различий	
<i>SELP</i>	Thr715Pro	Аллели, число (%)					
		G	5 (3,2)	13 (3,2)	1,00		
		T	149 (96,7)	387 (96,8)	1,00		
		Аллели, число (%) носителей					
		G	4 (5,2)	12 (6,0)	1,00		
		T	76 (98,7)	199 (99,5)	0,479		
		Генотипы, число (%) носителей					
		GT	3 (3,9)	11 (5,5)	0,764		
		GG	1 (1,3)	1 (0,5)	0,479		
		TT	73 (94,8)	188 (94)	1,00		

*2-ст. точный критерий Фишера

Таблица 7.3

Частоты аллелей и генотипов полиморфного участка A1166C гена <i>AGTR1</i> в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения							
Ген	Полиморфизм	Аллели/ генотипы	Группа пациентов (n = 77) абс. (%)	Группа сравнения (n = 200) абс. (%)	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ) для значимых различий	
<i>AGTR1</i>	A1166C rs5186	Аллели, число (%)					
		A	92 (59,7)	283 (70,7)	0,015	0,61 (0,42-0,90)	
		C	62 (40,2)	117 (29,3)	0,015	1,63 (1,11 -2,40)	
		Аллели, число (%) носителей					
		A	76 (98,7)	198 (99,0)	1,00		
		C	61 (79,2)	115 (57,5)	0,001	2,82 (1,52-5,23)	
		Генотипы, число (%) носителей					
		AA	16 (20,8)	85 (42,5)	0,001	0,35 (0,19-0,66)	
		AC	60 (77,9)	113 (56,5)	0,001	2,71 (1,48-4,9)	
		CC	1 (1,3)	2 (1,0)	1,00		

*2-ст. точный критерий Фишера

Таблица 7.4

Частоты аллелей и генотипов полиморфного участка I/D гена ACE в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения							
Ген	Полиморфизм	Аллели/ генотипы	Группа пациентов (n = 77) абс. (%)	Группа сравнения (n = 200) абс. (%)	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ) для значимых различий	
ACE	I/D rs4646994	Аллели, число (%)					
		I	82 (53,2)	224 (56,0)	0,569		
		D	72 (46,8)	176 (44,0)	0,569		
		Аллели, число (%) носителей					
		I	70 (90,9)	188 (94,0)	0,426		
		D	65 (84,4)	164 (82,0)	0,725		
		Генотипы, число (%) носителей					
		II	12 (15,6)	36 (18,0)	0,725		
		ID	58 (75,3)	152 (76,0)	1,00		
		DD	7 (9,1)	12 (6,0)	0,426		

*2-ст. точный критерий Фишера

Таблица 7.5

Частоты аллелей и генотипов полиморфного участка THr174Met гена <i>AGT</i> в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения							
Ген	Полиморфизм	Аллели/ генотипы	Группа пациентов (n = 77) абс. (%)	Группа сравнения (n = 200) абс. (%)	<i>p</i> *	ОШ (95% ДИ) для значимых различий	
<i>AGT</i>	THr174Met rs4762	Аллели, число (%)					
		A	76 (49,4)	190 (47,5)	0,705		
		G	78 (50,6)	210 (52,5)	0,705		
		Аллели, число (%) носителей					
		A	76 (98,7)	190 (95,0)	0,300		
		G	77 (100,0)	199 (99,5)	1,00		
		Генотипы, число (%) носителей					
		AA	0 (0,0)	1 (0,5)	1,00		
		AG	76 (98,7)	189 (94,5)	0,189		
		GG	1 (1,3)	10 (5,0)	0,300		

*2-ст. точный критерий Фишера

Таблица 7.6

Анализ прогностической ценности теста на носительство генотипов полиморфизма A1166C гена <i>AGTR1</i>							
полиморфизм	Аллель / Генотип	Пациенты абс. (% от типированных по полиморфизму A1166C гена <i>AGTR1</i>)	Пациенты – носители абс (% от типированных по данным аллелям)	Группа сравнения абс. (% от типированных по данным аллелям)	Группа сравнения - носители абс (% от типированных по данным аллелям)	Прогностическая ценность (+) результата	Прогностическая ценность (-) результата
A1166C <i>AGTR1</i> rs5186	C	61 (79,2)	16 (20,8)	115 (57,5)	85 (42,5)	79,2	42,5
	AC	60 (77,9)	17 (22,1)	113 (56,5)	87 (43,5)	77,9	43,5

ГЛАВА 8. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ОСЛОЖНЕНИЯМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Основные положения, приведенные в данной главе, опубликованы в результатах исследований [380, 409].

Для определения генетических рисков геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии у пациентов с инсультом в популяции Якутии проведено исследование распространенности вариантов полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*.

В группу исследования включили 127 пациентов Регионального сосудистого центра (Якутск), которым была показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином на фоне ФП для вторичной профилактики инсульта. В анамнезе у всех пациентов было перенесенное ОНМК: ВМК – 8 пациентов (6,3%), кардиоэмболический подтип ИИ – 119 пациентов (93,7%). Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 11,8$ лет. В группе исследования было 76 мужчин (59,8%) и 51 женщина (40,2%). В соответствии с этнической принадлежностью обследуемую группу разделили на две подгруппы: представители азиатской расы (53,5%; $n = 68$) (1-я подгруппа), в которую вошли лица коренных этносов Якутии (якуты, эвены, эвенки), и представители европеоидной расы (46,5%; $n = 59$) (2-я подгруппа).

Для определения генетических факторов риска геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии проведено исследование на носительство полиморфизмов гена *CYP2C9*: *CYP2C9* *1 (wild-type), *CYP2C9* *2 (rs1799853), *CYP2C9* *3 (rs1057910); а также на носительство полиморфизма -1639 G>A (rs9923231) гена *VKORC1*.

В результате проведенного исследования установлено, что между двумя этническими группами существуют значимые различия в частоте носительства вариантов полиморфизма -1639G>A (rs9923231) гена *VKORC1* и полиморфизмов

гена *CYP2C9*. Результаты сравнительного анализа частот вариантов исследуемых полиморфизмов в обследуемой группе (n = 127) представлены в таблице 8.1.

Таблица 8.1.
Частоты аллелей и генотипов полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1* в этнических группах

Аллели и генотипы	Пациенты азиатской расы n=68 (n, %)	Пациенты европеоидной расы n=59 (n, %)	p*	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Ген <i>CYP2C9</i>				
носители аллелей (n, %)				
<i>CYP2C9</i> *1	67 (98,5)	55 (93,2)	0,182	
<i>CYP2C9</i> *2	7 (10,3)	14 (23,7)	0,055	
<i>CYP2C9</i> *3	15 (22,1)	20 (33,9)	0,136	
носители генотипов (n, %)				
<i>CYP2C9</i> *1/*1	47 (69,1)	29 (49,1)	0,029	2,315 (1,122-4,779)
<i>CYP2C9</i> *1/*2	6 (8,8)	10 (16,9)	0,190	
<i>CYP2C9</i> *1/*3	14 (20,6)	16 (27,1)	0,410	
<i>CYP2C9</i> *2/*2	0 (0)	0 (0)		
<i>CYP2C9</i> *2/*3	1 (1,5)	4 (6,8)	0,182	
<i>CYP2C9</i> *3/*3	0 (0)	0 (0)	1,000	
полиморфизм -1639 G> A гена <i>VKORC1</i>				
носители аллелей (n, %)				
G	21 (30,9)	51 (86,4)	< 0,001	0,070 (0,028-0,173)
A	65 (95,6)	53 (89,8)	0,207	
носители генотипов (n, %)				
GG	3 (4,4)	6 (10,2)	0,301	
GA	18 (26,5)	45 (76,3)	< 0,001	0,112 (0,050-0,251)
AA	47 (69,1)	8 (13,6)	< 0,001	14,268 (5,768-35,291)

*2-ст. точный критерий Фишера

В 1-й группе (пациенты азиатской расы) (n = 68) было 67 носителей аллеля *CYP2C9* *1 (98,5%), 7 носителей аллеля *CYP2C9* *2 (10,3%), 15 носителей аллеля *CYP2C9* *3 (22,1%). Во 2-й группе (пациенты европеоидной расы) (n = 59) было 55 носителя (93,2%), 14 носителей (23,7%) и 20 носителей (33,9%) аллелей *CYP2C9* *1, *CYP2C9* * 2, *CYP2C9* *3, соответственно. Не установлено значимых различий в

частоте аллелей *CYP2C9**1, *CYP2C9* *2, *CYP2C9**3 между исследуемыми группами ($p = 0,182$; $p = 0,055$; $p = 0,136$, соответственно).

Большинство пациентов в обеих обследуемых группах составили носители генотипа *1/*1 *CYP2C9* ($n = 76$; 59,4%). Количество носителей генотипа *1/*1 *CYP2C9* было статистически значимо больше в 1-й группе, чем во 2-й группе (69,1% против 49,1%) ($p = 0,029$; ОШ = 2,315; 95% ДИ: 1,122-4,779).

Носителей генотипа *1/*2 *CYP2C9* в 1-й группе было 6 человек (8,8%), во 2-й группе – 10 (16,9%), различия в частоте не достигли значимых значений ($p = 0,190$). Количество носителей генотипа *1/*3 *CYP2C9* составило в 1-ой группе 14 человек (20,6%), во 2-ой группе – 16 (27,1%) ($p = 0,410$). Количество носителей генотипа *2/*3 *CYP2C9* в 1-ой группе составило 1 (1,5%), во 2-ой группе – 4 (6,8%) ($p = 0,182$). Носителей генотипа *2/*2 *CYP2C9* и генотипа *3/*3 *CYP2C9* в обеих обследуемых группах не было.

Таким образом, среди пациентов азиатской расы частота носительства генотипа *1/*1 *CYP2C9* была статистически значимо выше, чем у пациентов европеоидной расы.

Количество носителей аллеля G полиморфизма -1639G>A гена *VKORC1* (rs9923231) в обследуемой группе составило 21 человек (30,9%) в 1-й группе, в то время как во 2-й группе – 51 человек (86,4%). Различия в количестве носителей данного аллеля были статистически значимы между группами ($p < 0,001$; ОШ = 0,070; 95% ДИ: 0,028 – 0,173).

Количество носителей аллеля A данного полиморфизма в 1-й группе составило 65 человек (95,6%), во 2-й группе – 53 человек (89,8%). Различия в аллельном распределении не были статистически значимыми ($p = 0,207$).

Количество носителей генотипа GG составило не имело статистически значимых различий (3 случая (4,4%) в 1-й группе, 6 случаев (10,2%) во 2-й группе, $p = 0,301$). Количество носителей генотипа GA гена *VKORC1* в 1-й группе было статистически значимо меньше, чем во 2-й группе (18 случаев (26,5%) и 45 случаев во 2-й группе (76,3%) ($p < 0,001$; ОШ = 0,112; 95% ДИ: 0,050 – 0,251).

Количество носителей генотипа AA, напротив, в 1-й группе было статистически значимо выше, чем во 2-й группе (47 (69,1%) против 8 (13,6%, соответственно) ($p < 0,001$; ОШ = 14,268; 95% ДИ: 5,768 – 35,291). Таким образом, установлены значимые различия в частоте носительства аллелей и генотипов полиморфизма –1639G>A гена *VKORC1* между двумя этническими группами.

Приводим клиническое наблюдение осложнения антикоагулянтной терапии варфарином в виде развития ГИ с анализом фармакогенетических показателей.

Клинический пример 4.

Пациент В., 53 года, женский пол, якутка. Из анамнеза: страдает много лет артериальной гипертонией, периодически АД повышается до 220/120 мм рт. ст. Постоянно принимает диротон по 10 мг в сутки. В 2016 году диагностирован сахарный диабет II типа, принимает галвус. Также в 2016 году диагностирована ФП, назначен варфарин (2,5 мг) 1 раз в сутки. Препарат принимает регулярно, контролировала уровень МНО, последний контроль за 5 суток до заболевания (со слов, МНО в пределах рекомендуемых значений). Ранее в анамнезе ОНМК и ОКС отрицает. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Начало настоящего заболевания: появились жалобы на головную боль, нарушение речи, слабость в правых конечностях. Доставлена в РСЦ с диагнозом: ОНМК. Объективный статус при поступлении: состояние тяжелое. индекс массы тела – 32.5. Сатурация SpO₂ – 95%, ритм дыхания правильный. Сердечные тоны приглушены, аритмичны. АД – 232/120 мм. рт. ст., пульс 67 в мин, температура – 36,5 градусов С. Неврологический статус: в сознании, Glasgow 15 баллов. ЧМН: Зрачки равномерные, прямая и содружественная реакции на свет удовлетворительные. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Сглажена правая носогубная складка. Девиация языка вправо. Дизартрия. Расстройств глотания нет. Рефлексы орального автоматизма не вызываются. Правосторонний гемипарез до 2 баллов. Тонус мышц не изменен. Сухожильные рефлексы ниже справа. Патологические рефлексы не вызываются. Менингеальные симптомы: ригидность

затылочных мышц – отрицательно, симптом Кернига – 75 с обеих сторон. Координаторные пробы выполняет справа с мимопопаданием из-за пареза. Чувствительных расстройств не выявлено. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 4 балла, Glasgow – 15 баллов.

По экстренным показаниям проведена КТ головного мозга. Диагностирована гематома в области ножек мозга с переходом на мост слева, величиной 1,1x1,4x1,6 см. Очагов патологической плотности в веществе мозжечка не выявлено. Срединные структуры без смещения. Желудочковая система симметричная, не расширена, ликвор однородный. Конвекситальные корковые борозды не расширены. Базальные цистерны без особенностей. Заключение: по полученной КТ – картине внутримозговая гематома в области ножек мозга с переходом на мост слева.

Данные лабораторно-инструментальных исследований были следующими: коагулограмма: МНО – 5,85; ПТИ – 14; АЧТВ – 39,1; биохимический анализ крови: общий белок 62 г/л; альбумин 38%; мочевины 6,71 ммоль/л; креатинин 153,8; глюкоза 5,5 ммоль/л; билирубин общий 6,1 ммоль/л; прямой 3,3 ммоль/л; а-амилаза 113; АЛАТ 11,8; АСАТ 24,7; общий анализ крови: лейкоциты $12,9 \times 10^9$ /л; эритроциты $4,75 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 134 г/л, гематокрит 41,1%; тромбоциты 380×10^9 /л; нейтрофилы 71; эозинофилы 4; лимфоциты 19; моноциты 5; СОЭ 3 мм/час; эхокардиография: Глобальная систолическая функция ЛЖ нормальная, фракция выброса 62%. Грубых четких зон нарушенной локальной сократимости миокарда левого желудочка не выявлено. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по 1 типу. Уплотнение аорты. Уплотнение створок аортального клапана. Уплотнение митрального клапана. Митральная регургитация 2-й степени. Регургитация на трикуспидальном клапане 2-й степени. Небольшое расширение левого предсердия. Систолическое давление в легочной артерии 43 мм рт. ст.

На основании данных анамнеза, клинической картины, данных нейровизуализационных исследований, лабораторных показателей установлен клинический диагноз:

Основной диагноз: Геморрагический инсульт (18.01.2018). Внутримозговая гематома с локализацией в стволе мозга на фоне варфарин-индуцированного гипокоагуляционного синдрома.

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертензия III ст., риск ССО 4. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. ХСН IIА ст. II ФК (по NYHA). Сахарный диабет, II тип. ИНЗФ. Диабетическая нефропатия. Атеросклероз аорты, аортального клапана, митрального клапана, церебральных артерий.

В неврологическом статусе на вторые сутки заболевания отмечалось нарастание очаговой и общемозговой симптоматики: в правых конечностях глубокий гемипарез с пlegией в руке, в ноге – парез до 1 балла, дисфагия, правосторонняя гемигипетезия, угнетение сознания до оглушения. Оценка по шкале NIHSS – 11 баллов, оценка по шкале Glasgow – 14 баллов.

При повторном КТ-исследовании диагностировано увеличение гематомы в области ножек мозга с переходом на мост слева, объем гематомы: 1,1x1,4x1,6 см и 2,2x1,7x1,7см.

Пациентке было проведено лечение: гемотрансфузии свежезамороженной плазмы, нейропротективная, противоотечная, гипотензивная терапия, ранняя нейрореабилитация (занятия с логопедом, эрготерапевтом, нейропсихологом, лечебная физкультура, физиолечение).

Динамика показателей МНО: 1-е сутки заболевания – 5,85, через 6 часов – 4,16; 2-е сутки – 3,18; в динамике – 2,89; 3-е сутки – 1,856; 4-е сутки – 1,45; 5-е сутки – 1,6; 6-е сутки – 1,4; 7-е сутки – 1,24; 8-е сутки – 1,33; 12-е сутки – 1,153. Проведено генотипирование на носительство полиморфизмов -1639G>A гена *VKORC1* и *CYP2C9**1, *CYP2C9**2, *CYP2C9**3. Результат: носительство генотипа *CYP2C9**1/*1, генотипа AA полиморфизма -1639G>A гена *VKORC1*.

На фоне проводимого лечения состояние улучшилось, гемодинамика стабильная, на 21-е сутки заболевания в неврологическом статусе: сознание ясное, речевых нарушений нет, правосторонний гемипарез: в руке пlegия, в ноге парез 2

балла, правосторонняя гемигипестезия, менингеальных знаков нет. Оценка по шкале NIHSS – 11 баллов, Glasgow – 15 баллов, Рэнкин – 4 балла, Ривермид – 4 балла.

Таким образом, у пациентки В., 55 лет, являющейся носителем гено типа *CYP2C9* *1/*1, гено типа AA полиморфизма -1639G>A гена *VKORC1* на фоне терапии варфарином развился ГИ. До развития инсульта у пациентки был высокий риск развития тромбэмболических осложнений на фоне ФП (4 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc: контролируемая гипертония на медикаментах – 1 балл; сахарный диабет – 1 балл; поражение артерий – 1 балл; женский пол – 1 балл). Риск геморрагических осложнений терапии варфарином по шкале HAS-BLED был невысоким (менее 3 баллов) и составлял 1 балл (неконтролируемая артериальная гипертония), при этом пациентка регулярно проходила лабораторный контроль уровня МНО на фоне терапии варфарином.

Носительство гено типа AA полиморфизма -1639G> A гена *VKORC1*, являющегося фактором повышенной восприимчивости к варфарину, послужило дополнительным фактором риска развития ГИ.

При выписке из стационара пациентке было рекомендовано возобновление антикоагулянтной терапии для профилактики тромбэмболических осложнений ФП пероральным антикоагулянтом дабигатраном в срок через 4 недели после развития ГИ.

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлены статистически значимые различия в частоте носительства аллелей и гено типов полиморфизма -1639G> A гена *VKORC1* между азиатской и европеоидной расовыми группами. Носительство гено типа AA полиморфизма -1639G> A гена *VKORC1* статистически значимо выше среди пациентов азиатской расы по сравнению с европеоидной расой ($p < 0,0001$; ОШ = 14,268; 95% ДИ: 5,340-39,44), носительство гено типа GA, напротив, статистически значимо ниже ($p < 0,0001$; ОШ = 0,112; 95% ДИ: 0,046-0,269), так же, как и аллеля G ($p < 0,0001$; ОШ = 0,070; 95% ДИ: 0,025-0,187).

Не установлено статистически значимых различий в частоте аллелей *CYP2C9**1, *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 между исследуемыми группами. Среди пациентов азиатской расы частота носительства генотипа *1/*1 *CYP2C9* статистически значимо выше, чем у пациентов европеоидной расы ($p = 0,029$; ОШ = 2,315; 95% ДИ: 1,055-5,109). Особенности распределения аллелей и полиморфизмов генов *VKORC1* и *CYP2C9* в зависимости от расовой принадлежности необходимо учитывать для подбора дозы в период инициации терапии варфарином и определения риска развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, в том числе геморрагического инсульта.

ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиология инсульта по данным территориально-популяционного регистра в г. Якутске

Согласно результатам проведенного методом территориально-популяционного регистра эпидемиологического исследования, соотношение количества ИИ к ГИ в г. Якутске составило 2,9 : 1, и значительно отличалось от данного показателя в других регионах. Так, в последние годы соотношение количества ишемических инсультов к геморрагическим инсультам в Российской Федерации (РФ) составляло 5 : 1 [84]; в 2001-2003 гг. данный показатель составлял 4 : 1 [15]. Ранее (в 2002-2004 гг.) в Якутске доля ГИ в общей структуре инсульта была еще выше (29,7%), а соотношение ИИ к ГИ составляло 2,3 : 1 [71]. Изменение данного показателя в сторону уменьшения доли ГИ, безусловно, связано с улучшением мер по профилактике ГИ в течение последнего десятилетия, в частности, лечения АГ. С другой стороны, вероятно, существуют другие причины высокой доли ГИ в общей структуре инсульта в Якутске. Так, в ранее проведенном исследовании госпитального регистра инсульта в Якутии были установлены этнические особенности в структуре острых нарушений мозгового кровообращения [411].

Стандартизованная по возрасту (по европейскому стандарту) заболеваемость инсультом в популяции $25 \geq$ лет в Якутске в 2015-2017 гг. составила 5,08 (4,88-5,29) случаев на 1000 населения. Данный показатель был выше общероссийских показателей (3,28 на 1000 населения) [84]. Стандартизованный по евростандарту показатель заболеваемости всего населения инсультом в Российской Федерации в 2016 г. составил 2,92 (2,13-3,71) случаев в год на 1000 населения [32].

Показатель заболеваемости в Якутске по сравнению с данными регистров других регионов Российской Федерации выше, чем, например, в Кызыле (2,43 случаев на 1000 населения) [56], Ингушетии (2,5) [78], Екатеринбурге (2,5–3,2) [64], Ульяновске (2,5) [35], Костроме (2,46) [63]. Показатели заболеваемости в нашем исследовании были сопоставимы с данными регистра инсульта в Иркутске, где в

2009-2013 гг. стандартизованный по Европейскому стандарту показатель заболеваемости составил соответственно 4,3 случая на 1000 населения в год; затем 4,0; 3,5; 3,7 и 3,4 случая на 1000 населения в год [60].

По данным исследования [31] за 2009-2012 гг. в РФ заболеваемость инсультом имела тенденцию к снижению. Анализ динамики заболеваемости инсультом в Якутске показал рост по сравнению с данными 2002-2004 гг., когда стандартизованный по европейскому стандарту показатель заболеваемости (в общей популяции) составлял 3,48 (3,14-3,86) на 1000 населения [71].

Заболеваемость инсультом в Якутске в 2015-2017 гг. по сравнению с данными 2010 г. (4,1 на 1000 населения [84]) также увеличилась на 22%. Более высокий уровень заболеваемости в нашем исследовании можно объяснить тем, что показатели рассчитывались на популяцию 25 и старше лет, в то время как в регистре 2002-2004 гг. – на общую популяцию населения города, включая более младшие возрастные группы [71].

Следует отметить, что увеличение заболеваемости во многих случаях может быть объяснено совершенствованием диагностики инсульта, в частности, лучшим выявлением малых инсультов, более широким применением нейровизуализационных методов, в том числе на амбулаторном этапе.

По данным Якутского информационно-аналитического центра, с открытием в 2011 г. Регионального сосудистого центра количество зарегистрированных в Республике Саха (Якутия) больных с ОНМК составило 3722 человек, что было на 31% выше, чем в 2010 г (2843 человек). При этом увеличение количества больных произошло в основном за счет ИИ и ТИА [364].

Сравнение стандартизованных показателей заболеваемости выявило, что в Якутске в 2015-2017 гг. заболеваемость инсультом была выше у мужчин по сравнению с женщинами почти в 2 раза (7,18 и 3,73 соответственно). Данное соотношение в 2002-2004 гг было меньшим и составляло 1,4 (стандартизованная по евростандарту заболеваемость у мужчин 4,21, у женщин – 3,15) [71]. Стандартизованные (по евростандарту) показатели заболеваемости инсультом за

тринадцатилетний период значительно возросли среди мужчин (в 1,7 раза) (с 4,21 (3,83-4,62) [71] до 7,18 (6,79-7,58) случаев в год), а среди женщин рост заболеваемости был статистически незначимым (с 3,15 (2,83-3,51) [71] до 3,73 (3,50-3,95) случаев в год на 1000 населения).

Более высокая заболеваемость инсультом среди мужчин по сравнению с женщинами характерна и для других регионов Российской Федерации и наблюдалась в регистрах инсульта за 2001-2003 гг., 2009-2012 гг. [31]. Заболеваемость инсультом в РФ в 2016 г. среди мужчин составила 3,71 (2,96-4,46), среди женщин – 2,42 (1,72-3,12) случая в год на 1000 населения [32], то есть заболеваемость среди мужчин была выше в 1,5 раза по сравнению с женщинами. Следовательно, в г. Якутске сохраняется преобладание заболеваемости инсультом среди мужчин по сравнению с женщинами, характерное и для других регионов Российской Федерации. Показатели заболеваемости инсультом в Якутске в 2015-2017 гг. увеличивались с возрастом, достигая максимума в возрастной группе старше 80 лет. Заболеваемость инсультом мужчин была выше, чем у женщин, во всех возрастных группах. Значительный подъем заболеваемости регистрировался в возрасте после 50 лет.

Стандартизованный по Европейскому стандарту показатель смертности от инсульта в 2015-2017 гг. в популяции 25 лет и старше в г. Якутске составил 0,76 (0,68-0,84) случая в год на 1000 населения, и был сопоставим с данным показателем по Российской Федерации. В 2016 г. смертность от инсульта в РФ составила 0,65 (0,51-0,79) [32]. Смертность от инсульта в г. Якутске среди мужчин (0,98 (0,83-1,13) и среди женщин (0,62 (0,52-0,71)) не имела статистически значимых различий с данными показателями в РФ (среди мужчин – 0,71 (0,52-0,90), среди женщин – 0,49 (0,35-0,63) [32].

Несколько более высокие показатели смертности от инсульта в популяции г. Якутска, вероятно, связаны с тем обстоятельством, что доля ГИ значительно выше, чем в среднем по Российской Федерации.

В то же время, в 2015-2017 гг. в г. Якутске стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель смертности от инсульта (0,76 (0,68-0,84)) статистически значимо снизился по сравнению с данными 2002-2004 гг. (1,09 (0,91-1,29) на 1000 населения [71]) и с данными 2010 г. (1,05 на 1000 населения) [84]. Снижение данного показателя за тринадцатилетний период произошло на 27,6%.

В 2015-2017 гг. стандартизованный показатель смертности был выше у мужчин по сравнению с женщинами в 1,6 раза (0,98 (0,83-1,13) и 0,62 (0,52-0,71) соответственно), в то время как в 2002-2004 гг. данный показатель был сопоставим между мужчинами и женщинами (1,20 (1,01-1,42) и 1,06 (0,88-1,27) соответственно) [71]). Следовательно, смертность от инсульта в Якутске за тринадцатилетний период статистически незначимо снизилась среди мужчин с 1,20 (1,01-1,42) до 0,98 (0,83-1,13) случаев в год на 1000 населения, но наиболее значительное снижение зафиксировано среди женщин (в 1,7 раза) (с 1,06 (0,88-1,13) до 0,62 (0,52-0,71) случаев в год на 1000 населения) ($p < 0,05$).

Смертность от инсульта в 2010-2013 в Якутии была несколько ниже показателей по России (83 против 96 на 100 000 населения соответственно). Высокие цифры заболеваемости инсультом были отмечены в промышленных районах, более низкие показатели – в районах с традиционным укладом жизни, где в основном проживают коренные жители (якуты, эвенки) [363].

Согласно данным регистров в Российской Федерации наблюдается устойчивая тенденция к снижению смертности от инсульта среди мужчин и женщин старше 25 лет [31]. Например, по данным регистра инсульта в Иркутске показатели общей смертности среди мужчин и женщин в 2009-2013 гг. снизились в два раза за пятилетний период [83].

Летальность в остром периоде инсульта (в период 28 дней с момента заболевания) по данным нашего исследования составила 14,6%. Эти показатели ниже, чем в среднем по Российской Федерации, где летальность при первичных инсультах в 2009 г. была 25,4%, в 2010 г. – 21,4%, при повторных инсультах – 23,6% и 23,2% соответственно [84].

В 2002-2004 гг. летальность от инсульта в Якутске составляла 29,6% [71], в 2010 г. – 19,6% [84]. Таким образом, за тринадцатилетний период летальность снизилась в 1,9 раза, а за последние пять лет – в 1,3 раза, что, безусловно, является результатом улучшения специализированной медицинской помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Внутричерепные кровоизлияния

По данным проведенного исследования, стандартизованный по Евростандарту показатель заболеваемости ВМК в Якутске в 2015-2017 гг составил 0,94 (0,85-1,02) случаев в год на 1000 населения. Данный показатель практически остался неизменным с 2002-2004 гг. (0,94 (0,77-1,14) случая на 1000 населения) [71].

При этом за тринадцатилетний период наблюдалось значительное снижение смертности от ВМК: стандартизованный по евростандарту показатель составил 0,21 (0,17-0,25) случая в год на 1000 населения, что в 1,9 раз меньше, чем в 2002-2004 г. (0,41 (0,32-0,51) случая в год) ($p < 0,05$) [71].

Для ГИ в популяции г. Якутска в 2015-2017 гг. был характерен высокий уровень летальности: летальность при ВМК составила 22,8%, от САК – 39,9%. В целом, летальность при ГИ составила 27,1%. В структуре летальных случаев доля ГИ составила почти половину (47,3%), в том числе доля ВМК в структуре летальности составила 29,8%.

По данным территориально-популяционного регистра инсульта летальность при ВМК в Якутске в 2015-2017 гг. (22,8%) была ниже среднего показателя по Российской Федерации в 2016 г. (23,8%) [32]. При этом, за тринадцатилетний период в г. Якутске наблюдалось значительное снижение летальности при ГИ. Например, по данным регистра инсульта 2002-2004 гг. летальность при ВМК составляла 42,6% [71], то есть произошло снижение в 1,9 раза. При сравнении показателей летальности при ВМК в 2002-2004 гг. и 2015-2017 гг. среди мужчин отмечалось снижение с 39,1% [71] до 24,8% (в 1,6 раз); среди женщин наблюдалось снижение с 46,6% [71] до 20,4% (в 2,3 раза).

Субарахноидальное кровоизлияние

Стандартизованный по Евростандарту показатель заболеваемости САК в популяции $25 \geq$ лет в г. Якутске в период 2015-2017 гг. составил 0,29 (0,24-0,34) случая в год на 1000 населения, что в 4,1 раза выше аналогичного показателя 2002-2004 гг (0,07 (0,03-0,13) случаев в год на 1000 населения) [71]. Такое значительное увеличение заболеваемости САК можно объяснить улучшением диагностики заболевания, более широким применением малоинвазивных методов диагностики (КТ-ангиография, МР-ангиография) в последнее десятилетие, что способствовало лучшему выявлению сосудистой патологии головного мозга. С другой стороны, отсутствие тенденции к снижению заболеваемости САК свидетельствует о меньшем влиянии мероприятий контроля модифицируемых факторов риска на риск развития данной патологии (в отличие от ИИ и ВМК). Следует отметить, что по данным регистра инсульта в Российской Федерации в период с 2009 по 2016 гг. отмечалось увеличение распространенности САК в 2 раза [32]. Результаты исследований, проведенных в других популяциях, показывают снижение заболеваемости САК, при этом за последнее десятилетие показатели заболеваемости ВМК и ИИ остаются стабильными из-за увеличения заболеваемости данными формами инсульта у лиц молодого возраста [306]. Таким образом, заболеваемость САК в популяции Якутии является одной из наиболее высоких в мире (0,29 на 1000 населения в год). Эти показатели сопоставимы с уровнем заболеваемости САК в Японии (22,7 (95% ДИ: 21,9-23,5) на 100000 населения) и в Финляндии (19,7 (95% ДИ: 18,1-21,3) на 100000 населения) [208].

Смертность при САК по данным регистра 2015-2017 гг. составила 0,12 (0,09-0,15) случая в год, что выше данных 2002-2004 гг. (0,03 (0,01-0,08) случая в год [71]. В структуре летальных случаев доля САК в г. Якутске составила 17,4%. Летальность при САК в 2015-2017 гг. по данным территориально-популяционного регистра составила 39,9%, в то время как в 2002-2004 гг. данный показатель составлял 42,9% [71], то есть снижение произошло на 7% и является следствием улучшения диагностики и лечения, в том числе хирургического лечения

разорвавшихся аневризм. В Российской Федерации данный показатель снизился в 3 раза за период с 2009 по 2016 гг. [32].

По данным проведенного исследования летальность при САК среди мужчин снизилась с 50% [71] до 40,0%, среди женщин, напротив, возросла с 34,8% [71] до 39,8%. По сравнению с показателями по Российской Федерации в 2016 г., где летальность при САК составила 17,1% [32], для популяции Якутска характерна высокая летальность при САК (выше в 2,3 раза).

Ишемический инсульт

Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель заболеваемости ИИ в проведенном нами исследовании составил 3,84 (3,66-4,02) случаев в год на 1000 населения и возрос значительно (в 1,6 раза) по сравнению с данными 2002-2004 гг. (2,47 (2,22-2,75) случаев в год) [71]. В то же время стандартизованный показатель смертности при ИИ в 2015-2017 гг. составил 0,43 (0,37-0,49) случая на 1000 населения в год, что было в 1,5 раза меньше по сравнению с данными регистра 2002-2004 гг. (0,65 (0,51-0,82) случая в год) и данные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$) [71].

Летальность при ИИ по данным проведенного исследования составила 10,3%, что меньше средних показателей по Российской Федерации в 2016 г (12,4%) [32]. Летальность при ИИ значительно снизилась (в 2,2 раза) по сравнению с данными регистра 2002-2004 гг. – с 23,2% [71] до 10,2%. Летальность при ИИ снизилась среди мужчин в 2,5 раза (с 21,6% [71] до 8,6%), и в 2 раза среди женщин (с 25,1% [71] до 12,4%).

В 2015-2017 гг. доля инсульта, неуточненного как инфаркт или кровоизлияние, в г. Якутске составила 0,3%, что сопоставимо с данными регистра в Российской Федерации (0,4%) [32].

Таким образом, для популяции г. Якутска характерна высокая доля ГИ в общей структуре инсульта, соотношение количества геморрагического и ишемического инсультов составляет 1 : 2,9.

Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель заболеваемости инсультом за тринадцатилетний период вырос у мужчин в 1,7 раза, в то время как у женщин остался неизменным. Заболеваемость инсультом в 2015-2017 гг. среди мужчин была в 2 раза выше, чем среди женщин. За тринадцатилетний период наблюдался рост заболеваемости САК (в 4 раза) и ИИ (в 1,6 раз), в то время как заболеваемость ВМК осталась на прежнем уровне.

За данный период смертность от инсульта снизилась на 27,6%. При этом смертность при ВМК уменьшилась в 1,9 раза, смертность при ИИ – в 1,5 раза, но смертность при САК увеличилась в 4 раза. За тринадцатилетний период летальность от инсульта снизилась в целом в 1,9 раза, в том числе от ВМК в 1,9 раза, от ИИ – в 2,2 раза, от САК – на 7%. Уменьшение показателей летальности и смертности от инсульта является следствием улучшения оказания специализированной медицинской помощи при инсульте за последние годы. Так, в 2011 г. в г. Якутске с открытием Регионального сосудистого центра (РСЦ) были внедрены новые подходы к организации оказания специализированной помощи, новые методы диагностики и лечения инсульта [377]. Значительно улучшились показатели госпитализации пациентов с инсультом: если в 2002-2004 гг. доля госпитализированных пациентов с инсультом составляла 81,5% [71], то в 2015-2017 гг. данный показатель достиг 99,7% (увеличение на 18,3%). Диагностика инсульта с применением нейровизуализационных методов в 2002-2004 гг. проводилась лишь в 68,6% случаев [71], а в 2015-2017 г. данный показатель возрос до 99,7% (увеличение на 31,1%).

С открытием Регионального сосудистого центра в 2011 г. были внедрены такие методы лечения как микрохирургическое клипирование артериальных аневризм головного мозга в остром периоде САК, эндоскопическое удаление внутримозговой гематомы, эндоваскулярное лечение аневризм и артерио-венозных мальформаций в остром периоде ГИ, тромболитическая терапия ИИ, стентирование магистральных церебральных сосудов, гемикраниотомия при злокачественном инфаркте мозга, мультидисциплинарный подход к ранней

нейрореабилитации, применение новых методов механотерапии в реабилитации после ГИ и ИИ, фармакогенетические подходы к лечению и профилактике инсульта, телемедицинские технологии при диагностике и лечении инсульта [373, 389, 390, 407].

Согласно данным госпитального регистра инсульта Регионального сосудистого центра Республиканской больницы №2-ЦЭМП (Якутск) всего за период 2011-2020 гг. было госпитализировано 12 148 пациентов с ОНМК, из которых 10154 с инсультом; большинство случаев составил ИИ (68,3%), доля ГИ составила 31,7% [383]. Хирургическое лечение ГИ в 2017-2019 гг. проводилось в 35,1% случаев. За этот период хирургическое лечение артериальных аневризм головного мозга проведено в 70,3% случаев САК. Микрохирургическое клипирование аневризм головного мозга проведено 51,9% пациентам с САК. Микроспиральная эмболизация разорвавшихся аневризм головного мозга проведена 18,4% пациентам с САК [383]. В 2011-2018 гг. хирургическое лечение проведено в 20,7% случаев ВМК (n = 362) [360].

В условиях Якутии госпитализация санитарной авиацией пациентов в острейшем периоде САК из отдаленных районов, находящихся на расстоянии многих сотен километров от РСЦ, является актуальной проблемой. Расстояние транспортировки санитарной авиацией пациентов в острой стадии САК из отдаленных сельских населенных пунктов Якутии до РСЦ составляет от 45 до 1330 км. При отлаженной системе маршрутизации пациентов с САК медицинская эвакуация на значительные расстояния не ухудшает состояние пациентов [369, 386] и позволяет оказать своевременную высокотехнологичную специализированную помощь, но требует предварительной всесторонней оценки состояния пациента для исключения возможных осложнений транспортировки на большие расстояния [369]. В проведенном нами ранее исследовании [371] сравнили клиническое течение и исходы субарахноидальных кровоизлияний между группами пациентов (n = 145), госпитализированных в РСЦ санитарной авиацией из отдаленных сельских районов Якутии или «скорой медицинской помощью» из г. Якутска. В

33,8% применялась многоэтапная схема медицинской эвакуации из труднодоступных поселений, включавшая последовательную транспортировку пациента санитарным автомобилем, вертолетом, самолетом. В 28,9% случаев была применена двухэтапная схема эвакуации, включавшая транспортировку пациента из локального лечебного учреждения непосредственно в РСЦ. Послеоперационная летальность между группами пациентов не имела статистически значимых различий. Среди выживших пациентов выраженность неврологической симптоматики по шкале NIHSS также не имела статистически значимых различий [371].

Перспективным направлением для улучшения оказания специализированной помощи пациентам с инсультом в условиях Якутии является развитие телемедицины, которая будет способствовать улучшению диагностики в сложных клинических случаях, оптимизировать тактику ведения пациентов, решать вопросы транспортировки пациентов в региональный сосудистый центр [374].

Вместе с тем, несмотря на положительные тенденции в снижении показателей летальности и смертности от инсульта, анализ эпидемиологических показателей по данным регистров 2002-2004 гг. и 2015-2017 гг. показал, что заболеваемость всеми типами инсульта не имеет тенденции к снижению, напротив, наблюдается рост заболеваемости ИИ и САК, что свидетельствует, прежде всего, об неэффективности мероприятий по профилактике инсульта.

Этнические особенности инсульта

В проведенном исследовании впервые установлено, что в общей структуре инсульта доля ГИ среди коренного этноса азиатской расы (32,2%) статистически значимо выше по сравнению с европеоидной расой (18,4%) ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 53,280$; $df = 1$; ОШ = 2,102; 95% ДИ: 1,718-2,572). Таким образом, соотношение геморрагического и ишемического инсультов среди популяции европеоидной расы г. Якутска было идентично структуре инсульта в других регионах Российской Федерации. Например, по данным регистров инсульта в Российской Федерации в 2016 г. структура инсульта выглядела следующим образом: ВМК – 11,3%, САК –

2,9%, ИИ – 85,4%, НИ – 0,4% [32]. По данным регистра инсульта в г. Якутске в 2015-2017 гг. среди европеоидной расы данное соотношение было следующим: ВМК – 13,8%, САК – 4,6%, ИИ – 81,4%, НИ – 0,2%.

В то же время, структура инсульта в популяции коренного этноса азиатской расы в г. Якутске значительно отличалась от приведенных выше данных и имела следующее соотношение: ВМК – 23,9%, САК – 8,2%, ИИ – 67,6%, НИ – 0,3%. Таким образом, соотношение количества ГИ к ИИ среди азиатской расы составило 1 : 2,1, то есть каждый третий инсульт был геморрагическим. Соотношение количества ГИ к ИИ среди европеоидной расы составило 1 : 4,4, то есть геморрагический характер имел каждый пятый инсульт, что сопоставимо с данными показателями в Российской Федерации (1 : 4) [15].

Во многих исследованиях, проведенных в мультиэтнических популяциях, было показано, что заболеваемость инсультом имеет особенности в зависимости от расово-этнической принадлежности [39, 93, 94, 166, 302, 328]. Повышенные уровни заболеваемости ГИ среди азиатской расы подтверждены в работах, в которых исследуемые разные этнические группы проживают в идентичных климатических, географических и экономических условиях [166].

Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследований, проведенных в российской популяции, где установлены межэтнические различия в заболеваемости ГИ и ИИ. В популяции Тывы установлена большая распространенность ГИ среди коренных жителей по сравнению с некоренным населением, заболеваемость ГИ среди населения старше 18 лет составила 1,2 против 0,65 соответственно. При этом соотношение количества ишемического и геморрагического инсультов составило 1,60 : 1, в то время как среди некоренного населения – 3,19 : 1 [39].

В республике Дагестан в структуре церебрального инсульта аналогичный показатель составил в 2009 году – 3,9:1, в 2010 г. – 3,6:1 и в 2011 г. – 3,4:1 [37], при этом были установлены высокие показатели заболеваемости и летальности при инсульте (особенно геморрагическом) среди ногайцев. По мнению исследователей,

данный феномен может быть обусловлен тяжелыми климатическими условиями проживания, а также может явиться результатом генетической предрасположенности монголоидной расы к ГИ [37].

Результаты проведенного нами исследования актуально сопоставить с исследованиями по заболеваемости ГИ коренных этносов, проживающих в условиях холодного климата. Результаты нашего исследования, в целом, сопоставимы с данными ряда работ, указывающих на повышенную подверженность данных этносов развитию сосудистых аномалий головного мозга. Так, в исследованиях среди саами (Швеция), эскимосов (Дания) была установлена повышенная заболеваемость САК по сравнению с белым населением [125, 252].

В проведенном нами ранее исследовании [402] было показано, что САК чаще диагностировались у женщин коренной национальности Якутии по сравнению с женщинами некоренной национальности ($p = 0,036$). Частота ВМК у женщин статистически значимо не отличалась в обеих группах, так же, как и частота ВМК и САК среди мужчин коренной этнической принадлежности по сравнению с некоренными ($p > 0,05$).

В ранее проведенном исследовании [372] не выявлено статистически значимых различий в количестве летальных исходов от ГИ между отдельными этническими группами (среди больных-якутов 23,4%; среди больных-славян – 34,3% ($p = 0,07$)).

Полученные нами результаты эпидемиологического исследования свидетельствуют о важной роли генетически обусловленных факторов, зависящих от этнической принадлежности, в формировании предрасположенности к ГИ. Установленные значимые различия в структуре видов инсульта в зависимости от расово-этнической принадлежности указывают на необходимость учета данных этнического состава населения при формировании популяционных стратегий по профилактике инсульта и планированию программ лечебных мероприятий, например, объемов нейрохирургической помощи и высокотехнологичных методов диагностики.

Модифицируемые факторы риска геморрагического инсульта

В проведенном исследовании для изучения распространенности факторов риска инсульта использованы данные территориально-популяционного регистра инсульта г. Якутска. Сведения, полученные на основании регистров инсульта, имеют много преимуществ, так как позволяют получить точные данные о заболеваемости, смертности, летальности в определенной популяции, динамике этих показателей за определенный период времени, изучить сравнительные характеристики в зависимости от демографических показателей и этнической принадлежности. Нами была изучена распространенность основных факторов риска инсульта среди пациентов с первичным инсультом (ГИ и ИИ) азиатской и европеоидной рас, постоянно проживающих на одной территории (в г. Якутске). Изучение различий в распространенности ФР инсульта среди лиц, проживающих в идентичных климато-географических и экономических условиях и принадлежащих к различным расово-этническим группам представляет особый интерес для понимания механизмов патогенеза заболевания, а также для разработки персонализированных мероприятий профилактики инсульта.

Многими авторами подчеркивается, что в настоящее время сведения о заболеваемости и факторах риска инсульта в мультиэтнических популяциях недостаточны и требуют всестороннего изучения [93, 144, 176, 267, 307]. Существенные различия в распространенности факторов рисков инсульта в различных расово-этнических группах подтверждены в нескольких исследованиях [267, 307]. Исследований по этническим особенностям распространенности модифицируемых факторов риска ГИ немного [139, 206, 261].

В проведенном нами исследовании были изучена распространенность основных факторов риска инсульта в зависимости от демографических характеристик пациентов (пола и этнической принадлежности), а также в зависимости от типа инсульта.

Наиболее распространенным фактором риска инсульта как в общей группе, так и в группах ИИ и ГИ, была АГ, что согласуется с данными многих исследований

[49, 307]. В обследованной нами группе пациентов с инсультом фактор АГ был более распространен среди женщин по сравнению с мужчинами (90,0% против 97,6%), хотя данные различия не достигли статистически значимых величин ($p = 0,061$). В исследованиях, проведенных ранее во взрослой популяции Якутии, было установлено, что стандартизованная по возрасту распространенность АГ составляет 30,8% среди мужчин и 30,3% среди женщин [26, 34].

В проведенном нами исследовании распространенность ФР инсульта имела значимые различия в зависимости от пола: среди мужчин по сравнению с женщинами была выше частота курения ($p < 0,001$), но реже диагностировались сахарный диабет ($p = 0,020$), заболевания сердца (ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, эндокардит, кардиомиопатии и заболевания сердца) ($p = 0,009$), дислипидемия ($p = 0,010$).

Частота ФП среди женщин была больше (25,2%), чем у мужчин (20,9%), но различия были статистически не значимы ($p = 0,066$). Большая распространенность ФП среди женщин, по сравнению с мужчинами, была установлена и в других исследованиях. Так, по данным исследования, проведенного в корейской популяции, распространенность ФП росла ступенчато с увеличением возраста и у мужчин, и у женщин, но была более распространена среди женщин во всех возрастных группах [176].

В проведенном нами исследовании между группами пациентов с ГИ и ИИ установлены значимые различия в распространенности модифицируемых факторов риска инсульта (ФП ($p < 0,001$), инфаркт миокарда в анамнезе ($p < 0,001$) и заболевания сердца ($p < 0,001$), дислипидемия ($p = 0,014$), сахарный диабет ($p < 0,001$), которые статистически значимо чаще регистрировались у пациентов с ИИ, что обусловлено патогенетическими механизмами развития ишемических нарушений мозгового кровообращения.

В проведенном нами исследовании были установлены этнические особенности в распространенности ФР среди пациентов с инсультом. Так, в общей группе пациентов с инсультом частоты модифицируемых ФР инфаркта миокарда в

анамнезе ($p < 0,001$), ФП ($p = 0,014$), заболеваний сердца ($p < 0,001$) статистически значимо чаще регистрировались среди пациентов европеоидной расы по сравнению с пациентами коренного этноса азиатской расы.

В проведенных ранее исследованиях в популяции Якутии были установлены этнические особенности в распространенности АГ в популяции. Среди мужчин некоренной и коренной национальности данный показатель составил 32,5% и 29,3% соответственно (различия статистически незначимы); среди женщин 33,6% и 28,4% соответственно ($p < 0,05$) [34]. В исследовании [26] также распространенность АГ была выше среди женщин некоренного этноса по сравнению с женщинами коренного этноса [26]. Согласно данным исследования [34], проведенного во взрослой популяции Якутии, распространенность курения среди мужчин некоренной национальности была выше и составляла 60,5%, в то время как среди мужчин коренного этноса 51% [34]. Доля злоупотребляющих алкоголем составляла 5,0% среди мужчин и 0,6% среди женщин, независимо от этнической принадлежности [34].

В группе пациентов с ГИ ФП, заболевания сердца диагностировались чаще среди европеоидной расы по сравнению с пациентами азиатской расы ($p = 0,002$; $p = 0,035$ соответственно). После разделения по полу у мужчин европеоидной расы частота ФП была выше ($p = 0,006$), а у женщин выше частота инфаркта миокарда в анамнезе, заболеваний сердца ($p = 0,004$ и $p = 0,017$ соответственно) по сравнению с представителями азиатской расы.

Для ВМК были установлены значимые различия в распространенности модифицируемых ФР между этническими группами (ФП ($p = 0,005$), заболевания сердца ($p = 0,027$)) диагностировались чаще среди мужчин европеоидной расы по сравнению с азиатской расой, в то время как для САК при разрыве артериальных аневризм головного мозга не было установлено статистически значимых различий между этническими группами.

Таким образом, в проведенном исследовании установлены статистически значимые различия в распространенности факторов риска инсульта в зависимости

от этнической принадлежности. Частоты ФП, инфаркта миокарда в анамнезе, заболеваний сердца диагностировались статистически значимо чаще среди пациентов с ГИ европеоидной расы по сравнению с азиатской расой.

Полученные данные свидетельствуют о большей распространенности модифицируемых факторов прекондиционирования инсульта среди лиц европеоидной расы по сравнению с азиатской расой. Следовательно, вклад известных модифицируемых факторов риска инсульта в патогенез заболевания более значим для лиц европеоидной расы, в то время как для лиц азиатской расы значительное влияние имеют другие факторы, в том числе, вероятно, генетически обусловленные.

Сведения о взаимосвязи между уровнем показателей липидного спектра крови и риском цереброваскулярных заболеваний, в том числе инсульта, остаются до настоящего времени противоречивыми [153, 330]. В многочисленных исследованиях установлено, что гиперхолестеринемия ассоциирована с риском ИИ [345], в то время как для риска развития ГИ значение показателей липидного профиля не столь очевидна. Изучение ассоциации липидного профиля с риском ГИ является актуальной темой, так как может способствовать пониманию механизмов патогенеза и эффективной профилактике заболевания.

По данным некоторых исследований, низкий уровень ОХС ассоциирован с риском ВМК [345] и с неблагоприятным исходом заболевания [236]. По результатам других исследований, напротив, повышенный уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также низкий уровень липопротеинов высокой плотности ассоциированы с риском ВМК [152].

По результатам проведенного нами исследования, показатели ОХС и ЛПВП были статистически значимо ниже у пациентов с ВМК по сопоставлению с группой сравнения. Например, у пациентов с ВМК мужского пола показатель ЛПВП составил 1,10 [0,83; 1,30] ммоль/л против 1,37 [1,09; 1,64] ммоль/л в группе сравнения ($p = 0,000001$). Кроме того, у пациентов с ВМК по сопоставлению с группой сравнения значения ТГ и ЛПНП были статистически значимо выше (1,16

[0,82; 1,76] против 0,89 [0,63; 1,25] ммоль/л ($p = 0,00003$) и 3,34 [2,48; 4,00] против 2,83 [2,32; 3,42] ммоль/л ($p = 0,001$), соответственно. Такая же тенденция была установлена и среди пациентов с ВМК женского пола по сопоставлению с группой сравнения: показатели ЛПВП были статистически значимо ниже (1,11 [1,00; 1,40] против 1,50 [1,22; 1,80] ммоль/л, $p = 0,00001$); в то время как показатели ТГ и ЛПНП, напротив, были выше у пациентов с ВМК по сопоставлению с группой сравнения (1,10 [0,76; 1,60] против 0,88 [0,65; 1,27] ммоль/л; $p = 0,007$ и 3,54 [3,00; 4,25] против 2,81 [2,26; 3,45] ммоль/л; $p < 0,00001$).

Полученные данные согласуются с результатами исследования [152], в котором было показано, что низкий уровень ЛПВП, как и в нашем исследовании, ассоциирован с первичными ВМК. Также было показано, что повышенный уровень триглицеридов не ассоциирован с риском первичных ВМК, в то время как повышенные уровни ЛПНП и ОХС, а также низкий уровень ЛПВП могут быть связаны с первичным ВМК [152].

Кроме того, по данным исследований [235, 345], низкий уровень общего холестерина крови является предиктором ВМК. Так, согласно исследованию [344] низкий уровень холестерина ассоциирован с повышенным риском ВМК. Результаты исследования [235] свидетельствуют о том, что низкий уровень холестерина у пациентов с ВМК ассоциирован с плохим прогнозом исхода заболевания.

Риск САК при разрыве аневризм головного мозга, по данным публикаций последних лет, взаимосвязан как с высокими [232], так и с низкими показателями ОХС [131, 257]. В некоторых исследованиях показано, что уровень липидов крови и прием статинов влияют на исход САК. Например, по данным исследования [233] применение гиполипидемических препаратов, а также высокий уровень липопротеинов высокой плотности статистически значимо обратно ассоциированы с риском разрыва аневризмы [233]. По данным другого исследования, прием статинов снижает риск развития вазоспазма и отсроченного неврологического дефицита при САК [97]. Следовательно, изучение влияния показателей липидного

спектра крови на риск и исходы САК является весьма актуальным для медикаментозной профилактики и лечения заболевания.

Ранее в исследовании, проведенном во взрослой популяции Якутии, было показано, что средние уровни триглицеридов среди мужчин некоренной национальности статистически значимо выше, чем среди коренных ($p < 0,001$), уровень холестерина липопротеинов высокой плотности статистически значимо выше среди коренных по сравнению с пришлыми [26].

В нашем исследовании проведен сравнительный анализ характеристик липидного спектра крови пациентов с САК молодого и среднего возраста с группой здорового контроля, сопоставимой по возрасту. Результаты анализа показали, что значения ОХС и ЛПВП были статистически значимо ниже у пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения. Например, у пациентов с САК значения ОХС составили $4,70 \pm 1,20$ ммоль/л против $5,21 \pm 0,98$ ммоль/л в группе сравнения ($p = 0,000002$), значения ЛПВП составили $1,21 \pm 0,48$ ммоль/л против $1,52 \pm 0,48$ ммоль/л ($p < 0,0001$). После разделения исследуемых групп по полу сохранилась такая же тенденция: среди мужчин в группе САК показатели ОХС составили $4,30$ [3,70; 5,10], в группе сравнения – $5,04$ [4,44; 5,67] ($p = 0,001$), а показатели ЛПВП составили $1,10$ [0,70; 1,31] против $1,37$ [1,09; 1,64] ммоль/л; $p = 0,001$, соответственно; среди женщин – ОХС ($4,80$ [3,90; 5,80] против $5,26$ [4,62; 5,85] ммоль/л; $p = 0,001$), ЛПВП ($1,13$ [0,90; 1,50] против $1,50$ [1,22; 1,80] ммоль/л; $p < 0,0001$).

Полученные в настоящем исследовании результаты сопоставимы с данными исследования [257], проведенного в китайской популяции, в котором было показано, что показатель ОХС у пациентов с САК был ниже, чем в группе сравнения ($4,52 \pm 1,38$ против $5,11 \pm 0,86$ (ммоль/л, $p < 0,001$). Более того, как и в проведенном нами исследовании, уровень ЛПВП был ниже у пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения ($1,23 \pm 0,46$ против $1,44 \pm 0,32$ ммоль/л, $p < 0,001$). Также полученные нами результаты сопоставимы с данными исследования

[131], в котором установлена значимая ассоциация низкого уровня ОХС с риском САК.

Полученные в нашем исследовании ассоциации показателей липидного спектра с риском САК свидетельствуют о роли процессов атерогенеза в патогенезе заболевания. Известно, что в развитии атеросклероза ключевая роль принадлежит дислипидемии, при которой основные изменения заключаются в повышении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемии или недостаточной концентрации в крови антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности [3]. Гиперхолестеринемия и повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности ассоциированы с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, повышение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности является обязательным условием для развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [44]. Влияние уровня липидного спектра крови на риск атеросклероза и ИБС, риск развития ИИ, подтверждено во многих исследованиях [153, 222].

Для риска развития и разрыва аневризм головного мозга значение уровня концентрации компонентом липидного спектра остается во многом неясным. Тем не менее, известно, что атеросклероз является одним из ключевых патогенетических механизмов для развития аневризм экстракраниальной локализации. Например, атеросклероз является одним из факторов риска развития аневризм брюшного отдела аорты [227]. Повышенный уровень холестерина крови и холестерина липопротеинов низкой плотности ассоциированы с повышенным риском развития аневризм брюшного отдела аорты [167].

Можно предположить, что в патогенезе как аневризм головного мозга, так и аневризм экстрацеребральной локализации, процессы атерогенеза играют значительную роль. По мнению некоторых авторов расширение сосудов любой локализации следует рассматривать как системное состояние, а не как локальный процесс [346]. Были опубликованы данные о взаимосвязи величины аневризмы

головного мозга со степенью атеросклеротических изменений [228]. Стенки неразрывавшихся интракраниальных аневризм имеют утолщения, сопровождающиеся атеросклерозом, неоваскуляризацией и инфильтрацией макрофагов [134].

Вместе с тем, установленная в проведенном нами исследовании взаимосвязь низкого уровня ОХС с риском САК, сопоставимая с данными ряда исследований [131, 257], свидетельствует о механизмах развития аневризм, которые остаются к настоящему времени неясными. Установленные в проведенном нами исследовании статистически значимые различия в показателях липидного профиля между пациентами с САК и группой здорового контроля указывают на вовлеченность процессов атерогенеза в образование аневризм головного мозга и необходимость тщательного контроля показателей липидного спектра у пациентов с ГИ для вторичной профилактики заболевания.

Клинические особенности геморрагического инсульта в Якутии

По данным проведенного исследования в обследованной группе пациентов с ГИ ($n = 1732$) сосудистые аномалии были причиной кровоизлияния в 28,2% и диагностировались чаще среди пациентов женского пола (35,6%) по сравнению с пациентами мужского пола (21,1%) ($p < 0,0001$). Разрыв аневризмы головного мозга являлся причиной САК статистически значимо реже у мужчин (18,6%), чем у женщин (33,2%) ($p < 0,0001$; ОШ = 0,460; 95% ДИ: 0,369-0,574). При этом среди пациентов азиатской расы аневризмы головного мозга диагностировались в 27,7% случаев, что было статистически значимо выше, чем среди пациентов европеоидной расы (21,8%) ($p = 0,014$; ОШ = 1,375; 95% ДИ: 1,067-1,771). Частота артериовенозных мальформаций, кавернозных ангиом, болезни мойя-мойя не имела статистически значимых различий между этническими группами ($p = 0,230$; $p = 0,272$; $p = 0,582$ соответственно).

Первичные спонтанные ВМК, возникающие вследствие АГ, составляют большинство в структуре ВМК (88%) [72, 267, 309]. В нашей работе была исследована группа из 1155 пациентов с ВМК. В обследованной группе пациенты

мужского пола были моложе, чем пациенты женского пола ($57,4 \pm 11,8$ лет против $62,4 \pm 13,2$ лет соответственно) ($p < 0,0001$). Полученные данные согласуются с результатами исследований, полученных во многих популяциях. Действительно, у мужчин заболеваемость ГИ в молодом и среднем возрасте выше, чем у женщин [94]. Это можно объяснить тем, что у женщин молодого и среднего возраста протективным эффектом в отношении риска инсульта обладают особенности гормонального фона, которые нивелируются в пожилом возрасте, что, в свою очередь обуславливает сопоставимую с мужским полом заболеваемость в старших возрастных группах.

Кроме того, в нашем исследовании были получены значимые различия в среднем возрасте пациентов с ВМК в зависимости от этнической принадлежности. У пациентов азиатской расы ВМК развивались в более молодом возрасте, чем у пациентов европеоидной расы ($59,1 \pm 12,5$ лет против $61,4 \pm 13,1$ лет, соответственно) ($p = 0,006$). Наличие межэтнических и расовых различий в заболеваемости ВМК было ранее установлено в нескольких исследованиях [164, 206, 302, 303, 306, 328]. В основе установленных в настоящем исследовании различий предполагается наличие нескольких факторов. Например, по результатам нашего исследования, среди пациентов с ВМК такие заболевания сердечно-сосудистой системы как ИБС, постинфарктный кардиосклероз, ФП статистически значимо чаще встречались у европеоидной расы по сравнению с азиатской расой ($p = 0,004$; $p = 0,005$; $p = 0,013$, соответственно). Таким образом, среди европеоидной расы ВМК развивались у пациентов, имеющих значительные изменения сосудов головного мозга вследствие модифицируемых ФР сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как среди коренного этноса азиатской расы частота данных ФР была значимо реже. Можно предположить, что значение вклада немодифицируемых ФР в развитие первичных ВМК более значительно у лиц азиатской расы по сравнению с европеоидной расой. Предрасположенность к гипертензивным ВМК у лиц коренного этноса азиатской расы формируется, помимо прекондиционирования традиционными ФР инсульта, и другими

причинами, в том числе генетически обусловленными особенностями строения сосудов головного мозга.

По результатам проведенного нами исследования наиболее значимыми предикторами летального исхода первичных ВМК являются смещение срединных структур головного мозга; объем гематомы; балл по шкале Glasgow в дебюте заболевания; наличие таких осложнений заболевания как тромбэмболия легочной артерии, пневмония; наличие сахарного диабета и алкоголизма. Хирургическое удаление гематомы обратно ассоциировано с риском летального исхода (отношение шансов 0,05). По данным нашего исследования частота таких осложнений ВМК как прорыв крови в желудочки мозга ($p = 0,155$), острая окклюзионная гидроцефалия ($p = 0,202$), цереброкардиальный синдром ($p = 1,000$), острый инфаркт миокарда ($p = 0,142$), пневмония ($p = 0,521$), тромбэмболия легочной артерии ($p = 0,137$) не имели значимых различий между этническими группами. Данные факторы неблагоприятного исхода ВМК согласуются с результатами проведенных ранее исследований [15, 42, 66, 77, 261, 394].

В ранее проведенном нами исследовании [400] было показано, что острый инфаркт миокарда развивается при САК чаще (в 3,3% случаев), чем при ВМК (2,6%). Летальность в случаях ГИ в сочетании с инфарктом миокарда была статистически значимо выше, чем у пациентов без ИМ: 76,6% против 25,9% ($p < 0,0001$; ОШ = 9,382; 95% ДИ: 4,553–19,750) [400].

По данным проведенного исследования не было установлено различий в частоте хирургического лечения ВМК между этническими группами ($p = 0,558$). Статистически значимый больший средний объем гематомы у пациентов европеоидной расы по сравнению с азиатской расой ($33,4 \pm 36,8$ см³ против $27,4 \pm 30,7$ см³) ($p = 0,014$), вероятно, обусловил большую распространенность гематом смешанной локализации среди европеоидной расы по сравнению с азиатской расой ($p = 0,003$).

Клинические особенности субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм

В проведенном исследовании установлено, что в обследованной группе из 446 пациентов с САК при разрыве аневризм в 32,5% случаев были диагностированы аневризмы передней мозговой артерии-передней соединительной артерии; в 36,8% случаев – аневризмы средней мозговой артерии; в 0,9% случаев – аневризмы задней мозговой артерии; в 24,9% случаев – аневризмы интракраниального сегмента внутренней сонной артерии; в 1,3% случаев – аневризмы базилярной артерии; в 0,9% случаев – аневризмы позвоночной артерии, в 0,9% случаев – аневризмы позвоночных артерий. Таким образом, доля аневризм в каротидном бассейне составила 95,9%, в вертебро-базилярном бассейне – 4,1%. Наиболее частой локализацией аневризм явилась средняя мозговая артерия (36,8%).

В случаях разрыва аневризм головного мозга в зависимости от распространения крови развиваются субарахноидальные, субарахноидально-паренхиматозные, субарахноидально-вентрикулярные и субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные кровоизлияния [15]. Носителями аневризм головного мозга являются, согласно разным источникам, от 3% до 5-10% людей в популяции [30, 159].

Известно, что распространенность аневризм головного мозга имеет особенности в зависимости от пола, аневризмы чаще диагностируются у женщин по сравнению с мужчинами [215], что также было подтверждено в проведенном нами исследовании: доля кровоизлияний вследствие разрыва аневризм в общей структуре ГИ была выше у женщин (33,2%) по сравнению с мужчинами (18,6%) ($p < 0,0001$).

Установлено, что заболеваемость САК имеет особенности в зависимости от расово-этнической принадлежности. Например, высокая заболеваемость САК зафиксирована в Японии и Финляндии [208], повышенные показатели заболеваемости установлены среди латиноамериканцев и представителей черной

расы по сравнению с белой расой [175, 312]. Существующие различия между расовыми и этническими группами в заболеваемости аневризматическими САК до сих пор не нашли полного объяснения [208]. К настоящему времени количество исследований по изучению локализации и морфологических параметров разорвавшихся аневризм головного мозга, основанные на большом количестве последовательных наблюдений, ограничено [291]. Учитывая вышеизложенное, изучение существующих вероятных этнических особенностей в характеристиках разорвавшихся артериальных аневризм головного мозга, явившихся причиной САК, у пациентов из азиатской и европеоидной рас является актуальной темой.

В ранее проведенном нами исследовании [414] при изучении госпитальной структуры 1078 случаев инсульта показано, что среди коренных этносов Якутии доля кровоизлияний в результате разрыва аневризмы головного мозга значимо выше, чем среди белой расы ($p = 0,001$; ОШ = 1,7; 95% ДИ: 1,2-2,4). При этом не было установлено статистически значимых различий между этническими группами в частотах артерио-венозных мальформаций ($p = 0,345$). Частота аневризм была выше среди женщин по сравнению с мужчинами в обеих расово-этнических группах ($p < 0,0001$; ОШ = 1,71; 95% ДИ: 1,3-2,3) [414]. В исследовании [412] показано, что у пациентов с САК азиатской расы в Якутии наиболее частой локализацией аневризм является средняя мозговая артерия. В ранее проведенном нами исследовании [405] между группой пациентов коренных этносов Якутии ($n = 254$) и группой пациентов европеоидной расы ($n = 79$) установлены статистически значимые различия в частотах аневризм ПсоА-ПМА ($p = 0,020$; ОШ = 0,516 (95% ДИ: 0,29-0,92) и СМА ($p = 0,006$; ОШ = 2,291 (95% ДИ: 1,22-4,34).

Предварительные данные об особенностях локализации артериальных аневризм головного мозга у представителей коренного этноса Якутии были опубликованы в результатах проведенного нами ранее исследования [406].

В представляемой работе показано, что локализация артериальных аневризм, явившихся причиной САК, имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности. Наиболее распространенной локализацией аневризм в

обследованной группе пациентов являлась СМА (36,8%). После разделения пациентов в соответствии с этнической принадлежностью установлено, что преобладание локализации аневризм в СМА характерно для коренного этноса азиатской расы (40,2%), но не для европеоидной расы (26,4%). Доля аневризм СМА была выше среди пациентов азиатской расы по сравнению с европеоидной расой ($p = 0,012$; $\chi^2 = 6,291$; ОШ = 1,866; 95% ДИ: 1,141-3,051).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что локализация аневризм головного мозга имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности. У коренных этносов Якутии, принадлежащих к азиатской расе, наиболее распространенной локализацией аневризм головного мозга является СМА как среди мужчин (40,0%), так и среди женщин (40,3%). У мужчин европеоидной расы наиболее распространены аневризмы ПМА-ПсоА (52,2%), в то время как у женщин наиболее частой локализацией аневризм является ВСА (42,8%). У женщин азиатской расы доля аневризм СМА была значимо больше, чем у женщин европеоидной расы ($p = 0,009$; $\chi^2 = 6,847$; $df = 1$; ОШ = 2,472; 95% ДИ: 1,237-4,942). Аневризмы интракраниального сегмента ВСА среди женщин азиатской расы диагностировались реже, чем среди женщин европеоидной расы (28,9% против 42,8%) ($p = 0,046$; $\chi^2 = 3,981$; $df = 1$; ОШ = 0,544; 95% ДИ: 0,297-0,994). Распространенность многокамерных и множественных аневризм не имела значимых различий между исследуемыми этническими группами

Среди пациентов с САК европеоидной расы были наиболее распространены аневризмы ПМА-ПсоА (39,2%). Действительно, согласно результатам исследований, проведенных в европейских популяциях, наиболее распространенной локализацией аневризм является ПМА и ПсоА. Например, Weir В. и соавт. сообщили, что 40,3% разорвавшихся аневризм располагаются в ПМА или ПсоА [341]. По данным J.J. Froelich и соавт. [290] самой частой локализацией аневризм является ПсоА (37,4%). По результатам исследования [19], проведенного в России, аневризмы, явившиеся причиной САК, располагаются в ПсоА в 44,9%; в СМА – 21,3%; в ВСА – 24,7%; ЗсоА – 3,4% и в ВББ – 5,6%. Таким образом, в

обследованной группе распределение локализации аневризм у пациентов европеоидной расы соответствовало данным, полученным в европейских популяциях, в то время как у пациентов коренного этноса Якутии, принадлежащих к азиатской расе, установлены особенности, заключающиеся в преимущественной локализации аневризм в СМА. При этом у женщин коренных этносов азиатской расы аневризмы СМА диагностировались статистически значимо чаще, чем у женщин европеоидной расы ($p = 0,009$; $\chi^2 = 6,847$; ОШ = 2,472; 95% ДИ: 1,237-4,942).

Результаты проведенного нами исследования отличаются от данных исследований САК, проведенных в азиатских популяциях. Например, по данным исследований, проведенных в Гонконге и в Японии, наиболее распространенной локализацией аневризм явились ПсоА и ЗсоА [272, 295]. По данным последнего мультицентрового исследования в Китае, наиболее частой локализацией разорвавшихся аневризм являются ЗсоА (32,0%), ПсоА (28,7%) и СМА (13,5%) [294]. Среди неразорвавшихся аневризм головного мозга, по данным японского исследования, наиболее часто встречалась локализация в ВСА [150].

В проведенном нами исследовании показано, что возрастные особенности манифестации САК и распределение аневризм по сосудистым бассейнам, в целом, соответствуют данным других исследований. Например, в обследованной группе большинство аневризм локализовались в артериях каротидного бассейна (95,9%), в артериях ВББ диагностировано 4,1% аневризм. Действительно, согласно данным многих исследований, наиболее частой локализацией аневризм является передний отдел виллизиева круга (более 90%) [15, 19, 295]. В обследованной группе заболевание манифестировало преимущественно в среднем возрасте и развивалось чаще у женщин, что было характерно как для европеоидной расы, так и для азиатской расы. Полученные результаты сопоставимы с данными многих исследований, согласно которым аневризмы чаще развиваются у женщин, чем у мужчин [30, 175, 208]. В настоящее время причины этого феномена остаются неясными, одним из возможных объяснений является влияние гормональных

факторов на риск заболевания [184, 200]. Данное предположение косвенно подтверждается гендерными особенностями в распределении аневризм. Известно, что у мужчин аневризмы чаще диагностируются в ПсоА, а у женщин – в ВСА [184, 291]. Гендерные особенности в распределении аневризм подтверждены и в проведенном нами исследовании. Но, при этом, вышеуказанное распределение аневризм было характерно для пациентов только европеоидной расы: у мужчин наиболее частой локализацией была ПМА-ПсоА (52,2%), а у женщин – интракраниальный сегмент ВСА (42,8%). Для пациентов коренного этноса азиатской расы распределение аневризм в гендерных группах было совершенно иным: и у мужчин, и у женщин наиболее частой локализацией аневризм была СМА (40,0% и 40,3%, соответственно).

Установленные этнические особенности в локализации аневризм, вероятно, можно объяснить следующими причинами. Известно, что аневризмы чаще развиваются в области бифуркаций сосудов головного мозга вследствие значительного гемодинамического воздействия потока крови на церебральную стенку [218]. Следовательно, можно предположить, что данный патогенетический механизм способствует преимущественному развитию аневризм ПМА-ПсоА или ВСА, частота которых преобладает в большинстве популяций [19, 290, 341]. С другой стороны, опубликованы данные, что для наследственно обусловленных аневризм характерна локализация в СМА, кроме того, такие аневризмы часто имеют большой диаметр и множественную локализацию [159]. Генетические факторы играют более важную роль в развитии аневризм СМА по сравнению с аневризмами других локализаций [182]. Таким образом, у лиц коренных этносов Якутии, принадлежащих к азиатской расе, вероятно, преимущественную роль в патогенезе артериальных аневризм головного мозга играют факторы, обусловленные генетическими особенностями строения стенки артерий головного мозга.

Определение факторов риска разрыва аневризм головного мозга до настоящего времени является актуальной и сложной проблемой [270].

Неразорвавшиеся аневризмы головного мозга встречаются у 2-3% взрослого населения, но после обнаружения не всегда требуют лечения [275]. Аневризмы головного мозга часто диагностируются случайно неинвазивными нейровизуализационными методами. В случаях обнаружения неразорвавшейся аневризмы головного мозга, необходимо решить вопрос целесообразности оперативного лечения, поскольку любое вмешательство несет определенные риски, включая риск кровоизлияния и летального исхода [216]. Для определения краткосрочных и долгосрочных рисков разрыва аневризмы рекомендуется учитывать многочисленные факторы, в том числе диаметр, форму, локализацию аневризмы; наличие АГ; курение; семейный анамнез [216, 123]. Диаметр и локализация аневризмы головного мозга являются значимыми факторами, определяющими риск ее разрыва [140, 216]. Крупномасштабные исследования по изучению морфологических параметров аневризм, ассоциированных с риском разрыва аневризмы головного мозга определенной локализации, к настоящему времени немногочисленны [243].

В проведенном нами исследовании были изучены морфологические характеристики разорвавшихся артериальных аневризм головного мозга по сравнению с аневризмами без разрыва в группе пациентов с САК. Установлено, что особенностью обследованной группы является большая доля локализации в бассейне СМА среди разорвавшихся аневризм (38,3% среди мужчин; 37,9% среди женщин). При этом доля аневризм СМА среди неразорвавшихся аневризм составила среди мужчин 56,2%, среди женщин 47,4%. В литературе доступные сведения о локализации неразорвавшихся артериальных аневризм головного мозга неоднородны. Полученные нами результаты сопоставимы с данными исследования, проведенного в японской популяции, согласно которому большинство из 6697 исследованных неразорвавшихся аневризм локализовались в бассейне СМА (36%) и ВСА (34%) [325]. При исследовании 429 аневризм в китайской популяции установлено, что наиболее часто неразорвавшиеся аневризмы локализовались в ВСА (53,3%); в ПсоА диагностировано 10,8%, в ЗсоА

– 10,8%, в ПМА – 5,4%, в СМА – 9,8% и в заднем отделе виллизиева круга – 9,8% [117]. По данным исследования, проведенного в Австралии, наиболее частой локализацией разорвавшихся аневризм является передняя соединительная артерия [290]. Причины преобладания локализации разорвавшихся аневризм в СМА в популяции Якутии требуют дальнейшего изучения.

В проведенном исследовании установлены гендерные особенности локализации разорвавшихся аневризм головного мозга. Среди мужчин разорвавшиеся аневризмы ПсоА встречались значительно чаще, чем у женщин (32,9% против 14,6%) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 10,340$; ОШ = 2,875; 95% ДИ: 1,488-5,555), при этом аневризмы интракраниального сегмента ВСА, напротив, диагностировались значительно реже (20,5% против 35,5%) ($p = 0,044$; $\chi^2 = 4,060$). Такое распределение аневризм в гендерных группах сопоставимо с данными других исследований. Например, в исследовании [215] установлено, что женщины имеют больший риск развития аневризм левой ВСА, но меньший риск аневризм ПсоА по сравнению с мужчинами. В исследовании 1993 случаев с разорвавшимися мешотчатыми аневризмами (61% женщин) было показано, что локализация в ПсоА чаще встречалась у мужчин, чем у женщин [291].

Согласно результатам многих исследований, риск разрыва аневризм головного мозга в значительной степени определяется параметрами ее величины и локализации [30, 140, 216]. В проведенном нами исследовании при изучении параметров аневризм головного мозга установлено, что частота аневризм с диаметром 7 – 9,9 мм была статистически значимо выше среди разорвавшихся аневризм по сравнению с неразорвавшимися ($p = 0,017$; $\chi^2 = 5,648$; ОШ = 2,303; 95% ДИ: 1,142-5,643), следовательно, аневризмы такого диаметра имеют повышенный риск разрыва по сравнению с аневризмами другой величины.

Полученные результаты сопоставимы с данными исследований, в которых показано, что диаметр аневризм более 7 мм является фактором риска ее разрыва [30]. Многими исследователями подчеркивается, что увеличение величины аневризм является предпосылкой для ее дальнейшего разрыва. Например,

возрастание диаметра аневризмы головного мозга на 0,75 мм и более в течение 6 месяцев является предиктором ее разрыва [30]. В исследовании, проведенном в финской популяции, характеризующейся высокими показателями заболеваемости САК, показано, что диаметр аневризмы является наиболее значимым фактором риска роста аневризмы [99]. Аневризмы диаметром менее 7 мм с нейровизуализационными признаками усиления контрастности стенки, являющимся предиктором нестабильности аневризмы, должны подвергаться тщательному динамическому наблюдению из-за риска ее роста и разрыва [100]. В исследовании [275] установлено, что наиболее предрасположены к риску роста неразорвавшиеся аневризмы базилярной артерии диаметром более 5 мм. С другой стороны, согласно мнению ряда авторов, наибольший риск разрыва имеют аневризмы небольшой величины. Например, при исследовании в группе из 415 пациентов с САК показано, что большинство разорвавшихся аневризм имели диаметры менее 7 мм или даже менее 5 мм [292]. Действительно, и в нашем исследовании показано, что доля разорвавшихся аневризм головного мозга диаметром <5 мм составила 36,8%, а аневризмы с диаметром менее 7 мм составили большинство (62,3%). Данный феномен можно объяснить тем, что аневризмы (с разрывом и без разрыва) в большинстве случаев (62,3%) имели диаметр менее 7 мм, но при этом значимых различий в частоте между группами разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм не было установлено. По данным проведенного исследования, в целом, диаметр аневризм головного мозга с разрывом по сравнению с неразорвавшимися аневризмами был больше, но различия не достигли значимых значений, вероятно, из-за относительно небольшого количества наблюдений в группе неразорвавшихся аневризм ($n = 73$). Частота многокамерных аневризм в проведенном исследовании также не имела значимых различий между разорвавшимися и неразорвавшимися ЦА.

В настоящее время среди исследователей нет однозначного мнения относительно определенной локализации аневризмы как фактора риска ее разрыва. С риском разрыва артериальной аневризмы головного мозга, по данным разных

публикаций, ассоциировано расположение в ПсоА или задней соединительной артерии [325], ПсоА [278], в вертебро-базиллярном бассейне или в области задней соединительной артерии [214]. В проведенном нами исследовании не установлено значимых различий в локализации аневризм головного мозга между разорвавшимися и неразорвавшимися аневризмами.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, среди разорвавшихся аневризм головного мозга наиболее частой локализацией аневризм у мужчин европеоидной расы была ПМА-ПсоА (55,6%), для женщин европеоидной расы – интракраниальный сегмент ВСА (42,8%). Для пациентов азиатской расы наиболее частой локализацией разорвавшихся аневризм была СМА (40,0% и 40,3%, соответственно). Таким образом, для оценки риска разрыва аневризмы следует учитывать расово-этническую принадлежность пациента, так как для определенных этносов характерна наиболее вероятная локализация разрыва церебральной аневризмы: для коренных этносов азиатской расы Якутии – средняя мозговая артерия, для европеоидной расы – передняя соединительная артерия для мужчин и внутренняя сонная артерия для женщин.

Молекулярно-генетическое исследование предрасположенности к субарахноидальным кровоизлияниям при разрыве аневризм

САК при разрыве аневризм головного мозга является тяжелым заболеванием с высоким уровнем летальности, поэтому особенно актуальным является поиск маркеров, которые позволят установить высокий риск заболевания еще на доклинической стадии, то есть до разрыва аневризмы и развития САК. В популяции высока доля аневризм головного мозга, которая достигает, по некоторым данным, 5-10% [159]. С другой стороны, на сегодняшний день недостаточно исследованы маркеры риска развития и разрыва аневризм головного мозга, которые можно применить для скринингового обследования больших групп в популяции. При этом в настоящее время не рекомендуется обследование населения инвазивными методами для выявления асимптомных неразорвавшихся аневризм головного мозга, в том числе методами церебральной ангиографии [188].

Поиск генетических факторов предрасположенности к развитию и разрыву аневризм головного мозга может быть перспективным направлением вследствие того обстоятельства, что генетическая компонента в развитии аневризм является более значимой, чем для других типов инсульта. Моногенные инсульты, возникающие вследствие одиночных мутаций в структурном гене, являются редкими и ассоциированы менее чем с 1% всех случаев инсульта [59]. Предполагается, что большинство инсультов относится к полигенным заболеваниям, возникающим вследствие взаимодействия нескольких мутаций в сочетании с факторами внешней среды. Вероятно, предрасположенность к разным типам инсульта может быть обусловлена мутациями в генах разных физиологических систем, в том числе систем регуляции артериального давления, свертываемости крови, воспалительного ответа и других систем [2]. Результаты многоцентровых полногеномных исследований указывают на существенный вклад генетических факторов в риск инсульта, например, 34-73% варибельности фенотипа при ГИ могут быть обусловлены особенностями генотипа [75].

Установление полиморфных генетических вариантов, способствующих развитию заболевания, вносит вклад в понимание патогенеза заболевания. Кроме того, процедура исследования носительства тех или иных генетических маркеров является неинвазивным методом, позволяющим проводить скрининговое обследование.

В нашем исследовании применен метод изучения возможной ассоциации носительства определенных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с риском заболевания. Известно, что в настоящее время поиск генетических маркеров для инсульта проводится или методом поиска ассоциаций вариантов генов-кандидатов с риском заболевания, или методом полногеномного скрининга [284]. Каждый из этих методов имеет преимущества и ограничения. Недостатком первого метода является ограниченное количество полиморфизмов, исследуемых на ассоциацию с заболеванием. Во втором случае недостатком метода является то,

что гены заболевания не обнаруживаются, если аневризмы вызваны редкими вариантами мутаций в генах [284].

В настоящее время большое количество исследований проводится по поиску возможных ассоциаций между различными полиморфными вариантами генов-кандидатов и риском развития инсульта [2, 59]. Поиск генов-кандидатов предрасположенности к инсульту является наиболее распространенным методом, основанным на исследованиях “случай-контроль”. Данные исследований, использующих данный метод, позволили установить SNP, ассоциированные с риском инсульта, в генах белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обмена липидов, гомоцистеина, системы гемостаза, медиаторов воспаления, межклеточных взаимодействий, системы регуляции сосудистого тонуса и пролиферации клеток гладкомышечной мускулатуры [59]. Закономерно, что генетические маркеры предрасположенности к развитию и разрыву аневризм головного мозга являются предметом интенсивных поисков [181, 196, 335]. Основные результаты исследований в данном направлении изложены в литературном обзоре работы (Глава 1).

В проведенном нами исследовании для поиска генетических маркеров САК применен метод поиска ассоциации носительства ряда полиморфизмов генов, участвующих в процессах ремоделирования сосудистой стенки, регуляции сосудистого тонуса и внеклеточного матрикса. Выбор полиморфизмов для исследования был основан на функциональных характеристиках генов.

Так, например, ген *ACE* участвует в регуляции пролиферации гладкомышечных клеток эндотелия [59]. Данный ген является одним из ключевых компонентов системы РААС, регулирующей артериальное давление. Продуктом гена является ангиотензин-превращающий фермент, способствующий превращению ангиотензина-I в вазоконстриктор ангиотензин-II и участвующий в инактивации вазодилатора брадикинина. Ген *ACE* участвует также в регуляции системного и почечного кровообращения, водно-электролитного обмена, развитии атеросклеротических процессов, ремоделировании левого желудочка сердца [53,

59]. Инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D) в 16 интроне гена *ACE* вовлечен в патогенез лакунарного инсульта – патологии мелких церебральных сосудов (повышенный риск у носителей генотипа DD) [221]. В проведенном нами исследовании не установлено значимых различий в частотах носительства аллелей и генотипов полиморфизма I/D гена *ACE*.

Опубликованы данные о том, что молекула клеточной адгезии P-селектин (SELP) вовлечена в развитие сосудистой патологии, способствующей когнитивным расстройствам у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [265]. В исследовании [10] изучена ассоциация полиморфных локусов S290N гена *SELP* (sP-селектин) и -2549(18) I/D гена *VEGF* с эндотелиальной дисфункцией у женщин с АГ и метаболическим синдромом. Установлено, что полиморфизм генов молекулы адгезии SELP и фактора VEGF ассоциирован с показателями иммунного воспаления при метаболическом синдроме.

В проведенном нами исследовании были изучены частоты полиморфизма Thr715Pro гена *SELP* в группах пациентов САК и в группе сравнения, при этом также не обнаружено значимых различий между исследуемыми группами.

Ген *AMPD1* кодирует аденозинмонофосфатдезаминазу (AMPD), являющуюся важным ферментом в энергетическом метаболизме, особенно в скелетных мышцах, а также в сердечной мышце. Было показано, что ген *AMPD1* может играть важную роль в иницировании и развитии сердечно-сосудистых заболеваний [156]. Были опубликованы данные об ассоциации продуктов гена *AMPD1* с влиянием на жесткость и процессы воспаления в аорте у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [320]. Таким образом, продукты гена *AMPD1*, вероятно, могли влиять на процессы ремоделирования стенки церебрального сосуда. В проведенном нами исследовании, однако, не было установлено ассоциации вариантов данного гена с риском развития церебральных аневризм.

Ген *AGT* является одним из ключевых компонентов системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Полиморфизмы данного гена

ассоциированы с повышением артериального давления, поражением белого вещества головного мозга, развитием атеросклероза [183]. Нами изучены частоты полиморфизма TНr174Met гена *AGT*. Значимых различий в частотах аллелей и генотипов данного полиморфизма между группой пациентов с САК и группой сравнения не установлено.

Ген *AGTR1*, локализующийся на длинном плече 3-й хромосомы (3g21-25), является одним из генов системы РААС. К настоящему времени изучено около 20 полиморфизмов данного гена. Полиморфизм A1166C гена *AGTR1* (rs5186) связан с присутствием в 3'-нетранслируемой области в 1166-м положении однонуклеотидной (точечной) замены азотистого основания аденина (аллель А) на цитозин (аллель С) [45]. Полиморфизм A1166C гена *AGTR1* (rs5186) способен изменять ответ рецептора на действие ангиотензина II [59]. В случае носительства редкого аллеля С изменяется экспрессия рецептора 1-го типа к ангиотензиногену, что приводит к его отсутствию или низкому содержанию и развитию патологии сердечно-сосудистой системы [52].

По результатам проведенного исследования, носительство аллеля С и генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* ассоциировано с риском развития церебральных аневризм, их разрывом и развитием ГИ у лиц азиатской расы. Частота аллеля С выше в группе пациентов с САК ($p = 0,015$; ОШ = 1,63; 95% ДИ: 1,11-2,40). Частота носительства аллеля С и генотипа АС также выше в группе пациентов по сопоставлению с группой сравнения ($p = 0,001$, ОШ = 2,82; 95% ДИ: 1,52-5,23 и $p = 0,001$; ОШ = 2,71; 95% ДИ: 1,48-4,9, соответственно).

В проведенном исследовании впервые показана ассоциация данного полиморфизма с риском развития церебральных аневризм. В ранее проведенных исследованиях по поиску SNP-маркеров церебральных аневризм о взаимосвязи носительства полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с риском САК в доступной литературе не сообщалось.

В связи с этим, интересными представляются результаты исследования [314], в котором была показана ассоциация аллеля 1166C гена *AGTR1* с риском развития

аортальных абдоминальных аневризм. Аллель С данного полиморфизма был ассоциирован с риском заболевания (OR = 1,60; 95% ДИ: 1,32-1,93; $p = 1,1 \times 10^{-6}$). Данная ассоциация была обнаружена в трех популяциях, которые различались географически, но имели сходный этнический состав (европеоидная раса). Во всех трех группах аллель 1166С гена *AGTR1* был значительно более распространен у пациентов с аортальными абдоминальными аневризмами по сопоставлению с группой сравнения.

Результаты проведенного нами исследования, а также данные исследования [314] указывают на вероятный единый механизм развития аневризм сосудов головного мозга и экстрацеребральных аневризм, в основе которого лежат генетически обусловленные особенности сосудистой стенки. Это косвенно подтверждается данными исследования [313], в котором было показано, что носительство определенных вариантов однонуклеотидного полиморфизма A1166C *AGTR1* ассоциировано с повышением жесткости стенки артериальных сосудов. Таким образом, по нашему мнению, была показана ассоциация данного полиморфизма с процессами ремоделирования сосудистой стенки, что, безусловно, является одним из ключевых компонентов патогенеза развития аномалии стенки церебрального сосуда – аневризмы.

Полиморфизм A1166C гена *AGTR1* изучался в контексте возможной ассоциации с риском заболеваний сердечно-сосудистой системы во многих исследованиях. Ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию и рост гладких мышц сосудов посредством стимуляции рецептора I типа I ангиотензина (*AGTR1*). Данные исследований по ассоциации полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с риском ИБС противоречивы. Мета-анализ исследований ассоциации риска ИБС и данного полиморфизма в популяции Восточной Азии показал, что аллель С и генотипы АС / СС были значимо ассоциированы с риском заболевания [114]. В то же время, по данным мета-анализа [91] (53 исследования, 20 435 случаев ИБС и 23 674 контролей) обнаружена общая слабая ассоциация между полиморфизмом A1166C

и ИБС, при этом по данным крупных исследований не было получено никаких значительных ассоциаций [91].

При этом установлено, что аллель 1166С гена *AGTR1* значимо чаще встречается у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), ассоциирован с величиной индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пациентов с эссенциальной гипертензией [53]. Таким образом, было установлено, что данный полиморфизм вовлечен в процесс ремоделирования сердца, который возникает как адаптивный ответ на увеличение гемодинамической нагрузки вследствие АГ [53].

Полиморфизм А1166С гена *AGTR1* (rs5182) по данным мета-анализа 56 исследований (28 952 исследуемых объекта) ассоциирован с повышенным риском АГ как в азиатских, так и в европеоидных популяциях [110]. Кроме того, опубликованы данные об ассоциации полиморфизма А1166С гена *AGTR1* с восприимчивостью к диабетической нефропатии, особенно в азиатских популяциях [109]. Носители 1166С *AGTR1* могут испытывать более длительную компенсационную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после лечения кандесартаном [89].

Результаты исследований, посвященных изучению ассоциации полиморфизма гена рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1R) А1166С с чувствительностью к инфаркту миокарда (ИМ), остаются противоречивыми. Мета-анализ данных восемнадцати исследований показал, что аллель С данного полиморфизма ассоциирован с инфарктом миокарда, а генотип АА может быть протективным фактором для этого заболевания в общей популяции [90].

Результаты вышеперечисленных исследований позволяют предположить, что полиморфизм А1166С гена *AGTR1* вовлечен в патогенез многих заболеваний сердечно-сосудистой системы и при этом играет ключевую роль в процессах ремоделирования сосудистой стенки, в том числе в развитии аортальных абдоминальных аневризм. В проведенном нами исследовании впервые установлена ассоциация данного полиморфизма с риском развития и разрыва церебральных аневризм.

Таким образом, ассоциация носительства аллеля С и генотипа АС А1166С гена *AGTR1* с риском развития и разрыва церебральных аневризм обусловлена генетической детерминированностью к ремоделированию стенки церебрального артериального сосуда с повышением жесткости и структурными изменениями в ответ на воздействие определенных внешних факторов, в том числе гемодинамического воздействия повышенного артериального давления.

Генетические факторы предрасположенности к геморрагическим осложнениям при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения

Проведено исследование с целью изучения генетических факторов риска ГИ, ассоциированного с проведением антикоагулянтной терапией, в популяции Якутии. Актуальность исследования была продиктована большим количеством лиц в популяции, нуждающихся в постоянной терапии антикоагулянтными препаратами для профилактики тромбэмболических осложнений.

ГИ, ассоциированный с антикоагулянтной терапией, является актуальной проблемой вследствие того, что количество лиц, принимающих антикоагулянтные препараты, постоянно растет в популяции. Это обусловлено, с одной стороны, улучшением профилактики тромбэмболических осложнений, например, вследствие таких состояний как ФП; с другой стороны, в связи со старением населения увеличивается число лиц пожилого возраста в популяции, соответственно, увеличивается доля пациентов с нарушениями сердечного ритма. По данным проведенного нами ранее исследования [392] менее половины пациентов с кардиоэмболическим ИИ (48,8%) получали антикоагулянтную терапию в качестве первичной и вторичной профилактики инсульта. Кардиоэмболический инсульт развился на фоне субтерапевтических уровней медикаментозной гипокоагуляции у 91,9% пациентов, принимавших антагонисты витамина К [392]. Доля пациентов, с недостаточным уровнем гипокоагуляции на фоне приема варфарина, довольно велика и по результатам зарубежных исследований. Так, согласно данным исследования [254], в популяции США среди

5210 пациентов, принимавших варфарин по поводу ФП, только у 59% уровень МНО достигал рекомендуемых терапевтических уровней, а у 17% превышал этот порог.

В ранее проведенных нами исследованиях были изучены частоты носительства полиморфных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с инсультом [380, 409]. В представляемой работе было продолжено изучение фармакогенетических предикторов геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии. В проведенном исследовании была изучена распространенность носительства аллелей и генотипов полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1* среди лиц азиатской и европеоидной расы. В исследование были включены пациенты с острыми нарушениями мозгового кровообращения на фоне ФП, нуждающиеся в длительной антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики инсульта. Данное исследование актуально из-за постоянно растущего в популяции количества лиц, принимающих антикоагулянты при ФП, профилактики тромбэмболических осложнений у пациентов с инсультом с выраженными двигательными нарушениями, а также из-за необходимости уточнения целесообразности коррекции дозировки препарата в зависимости от расовой принадлежности.

В проведенном нами исследовании большинство пациентов обследованной группы являлись носителями генотипа *CYP2C9*1/*1* (так называемого “дикого типа”).

Действительно, аллель *CYP2C9*1* является наиболее распространенным среди всех этнических групп во всем мире, но частота его выше в азиатских популяциях [146, 174] по сравнению с европейскими популяциями [230]. Так, частота носительства аллеля *CYP2C9*1* в азиатских популяциях составляет от 95,3-98 %, в европейских популяциях – 76-82%, в США – 83% [230].

В проведенном нами исследовании доля носителей аллеля *CYP2C9*1* также была выше среди азиатской группы по сравнению с европеоидной (98,5% против 93,2%), но различия не достигли значимых величин ($p = 0,182$).

Распространенность носительства генотипа *CYP2C9*1/CYP2C9*1* также была выше среди азиатской расы по сравнению с европеоидной. При этом было установлено, что частота данного генотипа была значимо выше среди азиатской расы по сравнению с европеоидной (69,1% против 49,1%) ($p = 0,029$; ОШ = 2,315; 95% ДИ: 1,055-5,109).

Носительство аллеля *CYP2C9*2* (rs1799853) среди европеоидной популяции составляет от 11% до 14,9% [230]. Среди азиатской расы аллель *CYP2C9*2* практически не встречается [174, 230]. Но в нашем исследовании в группе пациентов азиатской расы носители аллеля *CYP2C9*2* составили 10,3% случаев. Следует отметить, что аллель *CYP2C9*2* в проведенных ранее исследованиях среди якутов также был обнаружен [163].

По данным исследования [174], проведенном в корейской популяции, *CYP2C9*2* отсутствует или встречается очень редко в популяциях Восточной Азии. На основании этого рутинное генотипирование аллеля *CYP2C9*2* в данной популяции авторами предлагалось признать неактуальным [174]. Полученные в нашем исследовании результаты, напротив, подтверждают необходимость исследования на носительство аллеля *CYP2C9*2* у коренного этноса азиатской расы в Якутии.

В проведенном нами исследовании носители аллеля *CYP2C9*3* составили 22,1% и 33,9% среди азиатской и европеоидной групп соответственно, что значительно превышает частоты данного аллеля по данным других исследований. Так, согласно данным работы [230] 5-11 % представителей европеоидной расы являются носителями аллеля *CYP2C9*3*, среди азиатской расы носителями данного аллеля являются 2-4,7%.

В корейской популяции 2,3% являются гетерозиготами по аллелю *CYP2C9*3* (Pе359Leu) и практически не встречаются гомозиготы по данному аллелю. Распространенность аллеля *CYP2C9*3* в корейской популяции является такой же, как и в других восточно-азиатских популяциях, но значительно меньше, чем в популяциях Европы [174].

В целом, в обследованной нами группе доля носителей “медленных метаболизаторов” *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* составила более одной трети (40,6%). Эти результаты показывают, что в популяции Якутии доля носителей “медленных метаболизаторов” антикоагулянта варфарина выше, чем в других популяциях России (20-35%) [69].

В проведенном нами исследовании для полиморфизма -1639G>A гена *VKORC1* (rs9923231) были установлены значимые различия в зависимости от этнической принадлежности. Распространенность генотипа AA полиморфизма -1639G>A *VKORC1* (rs9923231) была значительно выше среди коренного этноса азиатской расы по сравнению с некоренными этносами европеоидной расой, а распространенность носительства аллеля G и генотипа GA, напротив, была значительно меньше.

Среди представителей коренных этносов частота носительства аллеля G была значимо меньше по сравнению с некоренными этносами европеоидной расы (30,9% против 86,4%; $p < 0,001$; ОШ = 0,070; 95 % ДИ: 0,028-0,173). Гетерозиготы данного полиморфизма встречались значимо реже среди коренного этноса по сравнению с некоренным (26,5% против 76,3%; $p < 0,001$; ОШ = 0,112; 95% ДИ: 0,050-0,251).

Носители генотипа AA среди азиатской группы составили 69,1%, в то время как среди европеоидной группы – 13,6% ($p < 0,001$; ОШ = 14,268; 95% ДИ: 5,768-39,291).

Согласно данным проведенного исследования, распространенность генотипа AA -1639G>A гена *VKORC1* (rs9923231) среди европеоидной расы Якутии составляет 13,6%. Полученные результаты сопоставимы с данными исследований в европейских популяциях (14,9 - 16,5%) [230], а также с данными исследований, проведенных в российской популяции (13%) [69].

В обследованной группе азиатской расы частота генотипа AA полиморфизма -1639G>A гена *VKORC1* (rs9923231) составила 69,1%, частота генотипа AG составила 26,5%, генотипа GG – 4,4%. Полученные нами данные сопоставимы с результатами других исследований в азиатских популяциях. Действительно, в

азиатских популяциях частота носительства генотипа AA данного полиморфизма высока и составляет 79,8-85,76% [230]. Большая распространенность носительства аллеля А полиморфизма G3673A гена *VKORC1* среди азиатов является основной причиной того, что пациентам данной расы требуются более низкие дозы варфарина [327]. По данным [141] в китайской популяции генотип AA данного полиморфизма был наиболее распространенным (83,7%), а генотипы AG и GG встречались редко (15,7% и 0,6% соответственно).

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что распространенность вариантов полиморфизма -1639G>A гена *VKORC1* (rs9923231) в популяции Якутии является идентичной распределению в других популяциях Азии.

Учитывая то, что среди коренного этноса азиатской расы установлена большая распространенность носительства генотипа AA полиморфизма -1639G>A гена *VKORC1*, для достижения терапевтического уровня медикаментозной гипокоагуляции пациентам данной этнической группы необходимы меньшие дозы варфарина по сравнению с пациентами европеоидной расы. Следовательно, в популяции Якутии пациентам коренного этноса азиатской расы в период инициации терапии варфарином необходимы меньшие дозы варфарина во избежание геморрагических осложнений лечения, в том числе ГИ.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что особенностью популяции Якутии является большая распространенность носительства аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* среди коренного этноса по сравнению с другими популяциями. Частота носительства генотипа *CYP2C9*1/*1* выше среди азиатской расы по сравнению с европеоидной расой.

Установлены значимые различия в распределении аллелей и генотипов полиморфизма -1639G>A гена *VKORC1*. Частота генотипа AA данного полиморфизма выше, а генотипа GA ниже среди азиатской расы по сравнению с европеоидной расой.

Доля носительства сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*, ответственных за замедленный метаболизм и повышенную чувствительность к варфарину, составляет 86,9% среди азиатской расы и 55% среди европеоидной расы. Это обуславливает повышенный риск геморрагических осложнений терапии варфарином у представителей коренного этноса Якутии по сравнению с европеоидной расой. В период инициации терапии варфарином, наряду с клиническими данными, необходимо учитывать этническую принадлежность и результаты фармакогенетического тестирования, что будет способствовать снижению риска варфарин-ассоциированного геморрагического инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено комплексное эпидемиологическое, клиническое и молекулярно-генетическое исследование геморрагического инсульта в различных этнических группах Якутии. Актуальность проведения исследования в популяции Якутии была обусловлена высокой долей ГИ в общей структуре инсульта, установленная в ранее проведенных исследованиях. Исходя из предположения, что факторы, обусловленные этнической принадлежностью, потенциально могут оказывать воздействие на патогенез заболевания и, соответственно, влиять на заболеваемость и клиническую картину, проведено исследование в различных расово-этнических группах данного региона, проживающих в идентичных климато-географических и социально-экономических условиях.

Целью исследования были выявление клинико-эпидемиологических особенностей и оценка генетических детерминант геморрагического инсульта в различных этнических группах.

Для изучения эпидемиологических показателей инсульта было проведено проспективное исследование в популяции г. Якутска с применением метода территориально-популяционного регистра в течение трехлетнего периода (2015-2017 гг.). В регистре фиксировались все случаи церебрального инсульта у постоянных резидентов г. Якутска в возрасте 25 лет и старше. В результате исследования были получены данные об основных эпидемиологических показателях инсульта с учетом этнической принадлежности, пола и возраста. Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель заболеваемости первичным и повторным инсультом составил 5,08 (4,88-5,29) случаев в год на 1000 населения, показателя смертности составляет 0,76 (0,68-0,84) случая на 1000 населения в год. Стандартизованный по евростандарту показатель заболеваемости ВМК составляет 0,94 (0,85-1,02) случая в год, смертности от данной патологии – 0,21 (0,17-0,25) случая в год на 1000 населения. Стандартизованный по евростандарту показатель заболеваемости САК составляет 0,29 (0,24-0,34) случая в год, смертности от данной патологии – 0,12 (0,09-0,15) случая в год на 1000

населения. Динамика эпидемиологических показателей смертности и летальности от инсульта в Якутске имеет положительную тенденцию к снижению за последний тринадцатилетний период.

В популяции г. Якутска доля ГИ в общей структуре инсульта статистически значимо выше среди коренного этноса азиатской расы по сравнению с европеоидной расой. Полученные результаты свидетельствуют о значимом влиянии фактора этнической принадлежности на структуру и заболеваемость инсультом.

В результате изучения распространенности модифицируемых факторов риска среди пациентов с инсультом установлено, что среди пациентов с ВМК европеоидной расы частота ФП, инфаркта миокарда в анамнезе, других болезней сердца выше по сравнению с азиатской расой. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с ВМК европеоидной расы вклад немодифицируемых факторов в патогенез заболевания более значителен по сравнению с азиатской расой.

При изучении показателей липидного профиля установлено, что с повышенным риском ВМК ассоциированы низкий уровень общего холестерина крови и липопротеинов высокой плотности у мужчин, липопротеинов высокой плотности – у женщин, а также высокий уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности у мужчин и женщин.

С повышенным риском САК ассоциированы более низкий уровень общего холестерина и липопротеинов высокой плотности у мужчин и женщин, а также более высокие показатели триглицеридов и липопротеинов низкой плотности у женщин, триглицеридов у мужчин.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о вовлеченности липидного спектра в патогенез ГИ. Данное обстоятельство рекомендуется учитывать при назначении гиполипидемической терапии для профилактики инсульта.

При исследовании особенностей клинической картины ВМК гипертензивной этиологии установлено, что представители азиатской расы заболевают в более раннем возрасте, чем лица европеоидной расы, у них чаще развиваются гематомы латеральной локализации и реже гематомы смешанной локализации. Объем супратенториальных гематом среди женщин азиатской расы статистически значимо меньше, чем у пациентов женского пола европеоидной расы. Такие осложнения ВМК как прорыв крови в желудочки мозга и смещение срединных структур головного мозга диагностировались чаще среди пациентов европеоидной расы. Функциональные исходы заболевания среди выживших пациентов не имели значимых различий между исследуемыми этническими группами.

Среди пациентов с ГИ доля сосудистых аномалий выше среди азиатской расы по сравнению с европеоидной расой. Распределение локализации аневризм головного мозга характеризуется особенностями, заключающимися в преимущественном развитии аневризм средней мозговой артерии у лиц азиатской расы Якутии, что отличается от данных, полученных в других азиатских популяциях. Для исследованной группы европеоидной расы характерна преимущественная локализация аневризм на передней соединительной артерии у мужчин и на внутренней сонной артерии у женщин, что согласуется с данными, полученными в других европейских популяциях. Таким образом, особенностью популяции коренного этноса Якутии является предрасположенность к развитию аневризм средней мозговой артерии. Учитывая, что данная локализация аневризм характерна для генетически обусловленных церебральных аномалий, закономерно предположить, что САК в данной группе пациентов в значительной степени обусловлены генетическими особенностями строения стенки артерий головного мозга. С другой стороны, в патогенезе аневризм передних отделов виллизиева круга и внутренней сонной артерии решающую роль играют факторы гемодинамического воздействия повышенного артериального давления, особенно в местах бифуркации артерий. Следовательно, такой механизм развития

церебральных аневризм играет ведущую роль в патогенезе заболевания у пациентов европеоидной расы в Якутии.

Для изучения генетических факторов предрасположенности к развитию и разрыву аневризм головного мозга проведено исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов систем регуляции артериального давления, пролиферации гладкомышечных клеток и сосудистого тонуса с риском развития САК (полиморфизм A1166C гена *AGTR1* (rs5186), полиморфизм Gln12Ter гена *AMPD1* (rs146422068), полиморфизм Thr715Pro гена *SELP* (rs6133), полиморфизм I/D гена *ACE* (rs4646994), полиморфизм Thr174Met гена *AGT* (rs4762)). Установлено, что носительство аллеля С и генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* (rs5186) ассоциировано с повышенным риском САК при разрыве артериальных аневризм головного мозга. Ассоциация данного полиморфизма с риском развития аневризм головного мозга установлена впервые. Белковый продукт данного полиморфизма играет ключевую роль в регуляции артериального давления. Вовлеченность данного полиморфизма в патогенез артериальных аневризм головного мозга может быть обусловлена его влиянием на процессы ремоделирования, в частности формирования жесткости сосудистой стенки, что было подтверждено ранее в экспериментальных исследованиях. Косвенным подтверждением данной гипотезы являются установленные в других популяциях ассоциации полиморфизма A1166C гена *AGTR1* (rs5186) с риском развития аневризм брюшного отдела аорты. Таким образом, полученные в результате нашего исследования данные рекомендуется использовать для скрининговых исследований среди родственников пациентов с САК при разрыве аневризм головного мозга для формирования групп повышенного риска заболевания и динамического наблюдения с проведением малоинвазивных методов диагностики аномалий сосудов головного мозга.

Для других исследованных полиморфизмов, в том числе полиморфизма Gln12Ter гена *AMPD1* (rs146422068), полиморфизма Thr715Pro гена *SELP* (rs6133), полиморфизма I/D гена *ACE* (rs4646994), полиморфизма Thr174Met гена *AGT*

(rs4762) не установлено ассоциации с риском развития САК при разрыве артериальных аневризм головного мозга.

При исследовании геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии у пациентов с ОНМК, установлено, что генетическая предрасположенность к таким осложнениям имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности. Частота носительства аллелей и генотипов полиморфизма $-1639G> A$ гена *VKORC1* имеет значимые различия между азиатской расой Якутии и европеоидной расой. Носительство аллеля A и генотипа AA полиморфизма $-1639G> A$ гена *VKORC1*, ассоциированного с повышенной чувствительностью к терапии варфарином, значимо выше среди пациентов азиатской расы по сравнению с европеоидной расой. Частота распределения аллелей *CYP2C9* *2, *CYP2C9**3 гена *CYP2C9*, ассоциированных с пониженным метаболизмом препарата, не зависит от расово-этнической принадлежности. Данное обстоятельство рекомендуется учитывать при инициации терапии антикоагулянтами. В дальнейшем, актуальным представляется исследование дозозависимых рисков ГИ на фоне антикоагулянтной терапии в зависимости от этнической принадлежности в популяции Якутии.

В результате проведенного исследования получены данные, позволяющие рекомендовать следующий алгоритм индивидуализированного прогноза риска развития ГИ с учетом демографических, клинических и молекулярно-генетических показателей:

- у родственников первой линии пациентов с САК при определении носительства аллеля C и генотипа AC полиморфизма $A1166C$ гена *AGTR1* (rs5186) прогнозируется высокий риск развития артериальной аневризмы головного мозга и ее разрыва. Чувствительность генетического маркера носительства аллеля C полиморфизма $A1166C$ гена *AGTR1* в отношении риска САК является высокой и составляет 79,2. Специфичность данного генетического маркера составляет 42,5. Для генотипа AC полиморфизма $A1166C$ гена *AGTR1* чувствительность маркера составляет 77,9; специфичность для риска САК составляет 43,5. Данный генетический предиктор необходимо использовать для отбора в группы

повышенного риска САК при разрыве аневризм головного мозга в азиатской популяции Якутии и динамического наблюдения с проведением малоинвазивных методов диагностики аномалий сосудов головного мозга.

- В случае диагностики у представителей азиатской расы неразорвавшейся аневризмы головного мозга диаметром от 7 мм до 9,9 мм прогнозируется высокий риск ее разрыва и развития субарахноидального кровоизлияния, рекомендуется хирургическое лечение с учетом клинических параметров.

- Для профилактики варфарин-ассоциированного геморрагического инсульта при инициации антикоагулянтной терапии антагонистом витамина К рекомендуется исследование на носительство генетических вариантов *CYP2C9* и, особенно, полиморфизма -1639G> А гена *VKORC1*, учитывая высокую распространенность “патологических” аллелей в популяции Якутии.

- При назначении гиполипидемической терапии пациентам, имеющим САК или ВМК в анамнезе, рекомендуется тщательный контроль липидного спектра крови. При диагностике низкого уровня общего холестерина крови и липопротеинов высокой плотности, а также повышенного уровня липопротеинов низкой плотности прогнозируют повышенный риск развития геморрагического инсульта.

- При составлении программ первичной и вторичной профилактики инсульта рекомендуется обратить особое внимание на контроль модифицируемых факторов риска в возрастной группе 40-50 лет, предшествующей возрастной декаде наибольшего увеличения заболеваемости инсультом, и среди мужского населения, учитывая повышенные показатели заболеваемости и смертности от инсульта.

ВЫВОДЫ

1. По данным территориально-популяционного регистра инсульта в г. Якутске в популяции $25 \geq$ лет, включившего 2314 случаев инсульта, стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости внутримозговыми гематомами составляет 0,94 (0,85-1,02) случаев на 1000 жителей в год, а показатель смертности – 0,21 (0,17-0,25) на 1000 жителей в год. У мужчин заболеваемость внутримозговыми кровоизлияниями (1,29 (1,13-1,45)) выше по сравнению с женщинами – 0,68 (0,59-0,78) ($p < 0,05$), также как и смертность (0,32 (0,24-0,40) и 0,14 (0,10-0,18) соответственно) ($p < 0,05$). Заболеваемость субарахноидальными кровоизлияниями составляет 0,29 (0,24-0,34) случаев на 1000 жителей в год, а показатель смертности равен 0,12 (0,09-0,15) на 1000 жителей в год и не различаются у мужчин и женщин.

2. Для популяции азиатской расы Якутии характерна бóльшая доля геморрагического инсульта (32,2%) в общей структуре инсульта, в то время как среди представителей европеоидной расы геморрагический инсульт составляет 18,4% ($p < 0,0001$). Средний возраст развития внутримозговых кровоизлияний у представителей коренных этносов составляет $60,4 \pm 13,2$ лет, у представителей европеоидной расы – $63,8 \pm 13,6$ лет ($p = 0,016$). Возраст пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями у представителей коренных этносов и европеоидной расы не имеет различий.

3. Анализ факторов риска нарушений мозгового кровообращения показал, что частота артериальной гипертонии, сахарного диабета, дислипидемии при первичных внутримозговых кровоизлияниях не имеет значимых различий в зависимости от пола и этнической принадлежности. Фибрилляция предсердий и другие болезни сердца выявляется чаще среди пациентов европеоидной расы по сравнению с пациентами азиатской расы. У пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями распространенность факторов риска в этнических группах является сопоставимой. Развитие внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний характеризуется высокими показателями липопротеинов низкой

плотности и триглицеридов, низкими показателями общего холестерина и липопротеинов высокой плотности по сравнению со здоровыми лицами.

4. У пациентов азиатской расы по сравнению с пациентами европеоидной расы латеральные гематомы мозга развиваются чаще (32,9% и 26,5%; $p = 0,039$), а гематомы смешанной локализации встречаются реже (9,9% и 16,4%; $p = 0,003$). Средний объем супратенториальных гематом у женщин азиатской расы ($24,5 \pm 27,7 \text{ см}^3$) статистически значимо меньше, чем у женщин европеоидной расы ($30,9 \pm 33,9 \text{ см}^3$) ($p = 0,04$).

5. Установлены особенности локализации аневризм головного мозга в зависимости от пола. У мужчин по сравнению с женщинами значимо чаще выявляются аневризмы передней мозговой артерии и передней соединительной артерии (43,9% против 25,8%) ($p < 0,0001$), реже обнаруживаются аневризмы интракраниального сегмента внутренней сонной артерии (14,02% против 31,2%; $p < 0,0001$) и множественные аневризмы (15,2% против 23,8%; $p = 0,032$).

6. Доля кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга в общей структуре геморрагического инсульта статистически значимо выше у представителей азиатской расы по сравнению с европеоидной расой (27,7% против 21,8% соответственно) ($p = 0,014$). У мужчин европеоидной расы чаще встречаются аневризмы передней мозговой артерии и передней соединительной артерии (52,2%), у женщин наиболее частой локализацией аневризм является внутренняя сонная артерия (42,8%). У представителей коренных этносов Якутии наиболее частой локализацией аневризм является средняя мозговая артерия (у мужчин – 40,0%, у женщин – 40,3%). У женщин коренных этносов доля аневризм средней мозговой артерии значимо больше, чем у женщин европеоидной расы (40,3% против 21,4% соответственно) ($p = 0,009$); у мужчин значимых различий в частоте аневризм средней мозговой артерии между этническими группами не установлено ($p = 0,385$).

7. Установлены статистически значимые различия в частоте носительства аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* между группой пациентов

с субарахноидальными кровоизлияниями при разрыве церебральных аневризм и группой здоровых лиц. Частота носительства аллеля С и генотипа АС статистически значимо выше в группе пациентов азиатской расы с субарахноидальными кровоизлияниями по сравнению с группой здоровых лиц ($p = 0,001$; OR = 2,82; 95% ДИ: 1,52-5,23 и $p = 0,001$; OR = 2,71; 95% ДИ: 1,48-4,9 соответственно).

8. При оценке генетических факторов риска геморрагических осложнений, обусловленных антикоагулянтной терапией, установлено, что у пациентов коренных этносов азиатской расы (по сравнению с пациентами европеоидной расы) статистически значимо выше частота носительства генотипа *1/*1 гена *CYP2C9* ($p = 0,029$; OR = 2,31; 95% ДИ: 1,12-4,79) и генотипа АА полиморфизма -1639 G>A гена *VKORC1* ($p < 0,001$; OR = 14,27; 95% ДИ: 5,77-35,29).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Принадлежность к азиатской расе является дополнительным фактором риска развития геморрагического инсульта. При формировании групп диспансерного наблюдения необходимо учитывать этническую принадлежность обследуемых пациентов. При планировании органами здравоохранения видов и объема специализированной помощи пациентам с инсультом необходимо учитывать этнический состав населения, принимая во внимание бóльшую долю геморрагического инсульта среди представителей азиатской расы по сравнению с представителями европеоидной расы.

2. Учитывая высокие показатели смертности, заболеваемости первичным и повторным инсультом среди населения старше 45 лет, необходимо проводить диспансерные осмотры в данных возрастных группах с включением следующих исследований: контроль уровня артериального давления, консультация кардиолога, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, исследование липидного спектра и глюкозы крови; при наличии показаний – нейровизуализация, холтеровское мониторирование ЭКГ, исследование коагулограммы, консультация сосудистого хирурга, консультация нейрохирурга, консультация гематолога.

3. У лиц, имеющих факторы риска нарушений мозгового кровообращения, и у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, при назначении гиполипидемической терапии необходимо тщательно контролировать показатели липидного спектра крови. При повышенных показателях липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сочетании с низкими показателями общего холестерина сыворотки крови и липопротеинов высокой плотности прогнозируется повышенный риск развития геморрагического инсульта.

4. Родственникам первой степени родства пациентов азиатской расы с субарахноидальными кровоизлияниями для профилактики геморрагического инсульта рекомендуется проведение тестирования на носительство вариантов полиморфизма A1166C гена *AGTR1*. При подтверждении носительства аллеля С и

генотипа АС рекомендуется диагностическое исследование (МР-ангиография или КТ-ангиография) для выявления аневризм головного мозга и своевременного обследования для определения показаний к хирургическому лечению.

5. При инициации терапии варфарином для профилактики геморрагических осложнений лечения, в том числе варфарин-ассоциированного геморрагического инсульта, необходимо проводить тестирование на носительство вариантов полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1*, учитывая высокую распространенность носительства в популяции генетических вариантов генов, ассоциированных с замедленным метаболизмом и повышенной чувствительностью к препарату.

6. Учитывая сохраняющуюся в течение последнего десятилетия тенденцию к увеличению заболеваемости инсультом в популяции, в том числе среди трудоспособного населения, необходимо внедрить комплексную государственную программу популяционной профилактики инсульта, включающую образовательные программы среди детей и молодежи, освещение в средствах массовой информации, стратегии контроля производства и реализации пищевых продуктов.

7. На основании полученных результатов исследования разработан алгоритм формирования диспансерных групп риска развития геморрагического инсульта среди взрослого населения (рис. 15.1).

Алгоритм формирования диспансерных групп риска развития геморрагического инсульта среди взрослого населения



Рисунок 15.1. Алгоритм формирования диспансерных групп риска развития геморрагического инсульта среди взрослого населения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбертс, М. Дж. Генетическая обусловленность цереброваскулярных заболеваний / М. Дж. Альбертс // Stroke (Рос. Изд.). – 2004. – № 4. – С. 5-7.
2. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы и системы гемостаза с ишемическим инсультом среди русских Центральной России / М. А. Усачева (Авдониная), Т. В. Наседкина, А. Ю. Иконникова, А. В. Куликов, А. В. Чудинов, Ю. П. Лысов, Е. В. Бондаренко, П. А. Сломинский, Н. А. Шамалов, И. М. Шетова, С. А. Лимборская, А. С. Заседателев, В. И. Скворцова // Молекулярная биология. – 2012. – Том 46, № 2. – С. 214-223.
3. Аронов, Д. М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1(2). – С. 48-45.
4. Артериальная гипертония и церебральный инсульт / О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий, Н.Н. Яхно [и др.] – М., 2001; 192 с.
5. Атипичные проявления мозговых инсультов (литературный обзор и собственное наблюдение) / Т.В. Мироненко, М.О. Мироненко, А.М. Лошак, Л.В. Диденко // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 5(51). – С. 40-48.
6. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии – М.: Изд-во «Самарский дом печати», 2004. – 432 с.
7. Бутиков, В.Н. Ишемический инсульт у жителей Европейского Севера: анализ факторов риска / В.Н. Бутиков, А.С. Заславский, Г.О. Пенина // Артериальная гипертония. – 2010. – № 4. – С. 373-377.
8. Васильева, Н.А. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга в Якутске: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Нина Афанасьевна Васильева – Иркутск, 2005. – 22 с.
9. Верещагин Н.В., Кугоев А.И., Переседов В.В., Шмырев В.И. Кровоизлияния в полушарии мозга и острая обструктивная гидроцефалия: новое в

патогенезе и тактике лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1993. – № 2. – С. 3-7.

10. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с полиморфизмом генов SELP и VEGF у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / З.М. Исламгалеева, Л.Н. Мингазетдинова, А.В. Кабилова, А.Б. Бакиров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Том 12, № 6 (72). – С. 21-26.

11. Виленский, Б.С. Инсульт: монография / Б.С. Виленский – СПб.: Мединформ, 1995. – 287 с.

12. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий / А.Б. Добровольский, В.Г. Кукес, Е.П. Панченко [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – № 1. – С. 57-60.

13. Возраст коллагена в мешотчатых аневризмах внутричерепных сосудов / Н. Етминан, Р. Дреиер, Б.А. Буххолц [и др.] // Журнал национальной ассоциации по борьбе с инсультом / Stroke/ российское издание. – 2014. – № 3 (35). – С. 77-82.

14. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии – от патогенеза к клиническому значению / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10 (3). – С. 4-11.

15. Геморрагический инсульт: практ. руководство / В.И. Скворцова, В.В. Крылов; под ред. В.И. Скворцовой, В.В. Крылова – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. – 155 с.

16. Генетические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний / Е. С. Кылбанова [и др.] // Якутск. мед. журн. – 2003. – № 4. – С. 63 – 65.

17. Гехт, А.Б. Функциональный исход инсульта / А.Б. Гехт // Stroke. Российское издание. – 2004. – Вып. 1. — С. 332-334.

18. Голухова, Е.З. Фармакогенетические основы, определяющие нежелательные лекарственные реакции у кардиохирургических больных, принимающих варфарин / Е.З. Голухова, С.М. Арсланбекова, Д.А. Сычев // Креативная кардиология. – 2011. – № 1. – С. 20-27.

19. Гончар, А.А. Локализация разорвавшихся аневризм по данным церебральной ангиографии /А.А. Гончар, И.А. Гончар // Медицинский журнал. – №3 (17). – 2006. – С. 41-43.
20. Госпитальный регистр инсульта. Методические рекомендации по проведению исследования // В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян [и др.] – М., 2006. – С. 5.
21. Гулевская, Т.С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Руководство для врачей / Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов. – М.: Медицина, 2009. – 295 с.
22. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга // Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – С. 237-328.
23. Гусев, Е.И. Практик. руководство. Неврология. / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, Г.С. Бурд. – М.: Медицина, 2000. – С. 259-290.
24. Гусев, Е.И. Регистр инсульта: Методические рекомендации по проведению исследования / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М., 2000. – 50 с.
25. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журн неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. – 2003. – Вып. 8 – С. 4-9.
26. Иванов, К.И. Клинико-эпидемиологическая ситуация сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Саха (Якутия): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Иванов Кюндюл Иванович. – Ростов-на-Дону, 2006. – 243 с.
27. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных; пер. с англ./ Ч. П. Ворлоу [и др.]; под ред. А.А. Скоромца, В.А. Сорокоумова. – СПб. : Политехника, 1998. – 629 с.
28. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики. Методические рекомендации / под ред. Д.Р. Хасановой, В.И. Данилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – 352 с.
29. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 288.

30. Клинические рекомендации по лечению неразорвавшихся бессимптомных аневризм головного мозга / В.В. Крылов, Ш.Ш. Элиава, С.Б. Яковлев [и др.] / Вопросы нейрохирургии // 2016. – № 5. – С. 124-135.

31. Ключихина, О.А. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009-2012 гг. / О.А. Ключихина, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 6, Том 114. – С. 63-69.

32. Ключихина, О.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика инсульта в Российской Федерации (по данным территориально-популяционного регистра): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11/ Ключихина Ольга Анатольевна. – М., 2019 – 49 с.

33. Колтовер, А.Н. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения / А.Н. Колтовер, Н.В. Верещагин, И.Г. Людковская, В.А. Моргунов. – М.: Медицина, 1975. – 254 с.

34. Корнильева, И.В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослого населения Республики Саха (Якутия) и их медико-социальное значение: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Корнильева Ирина Владимировна – М., 2004. – 173 с.

35. Котова, Е.Ю. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в г. Ульяновске (по данным регистра инсульта) / Е.Ю. Котова, В.В. Машин // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 100-107.

36. Кулеш, С.Д. Популяционный спектр клинических проявлений нетравматического внутримозгового кровоизлияния / С.Д. Кулеш, С.В. Тименова // Неврологический журнал. – 2015. – Том.20. – № 6. – С. 10-14.

37. Магомаев, М. Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика мозгового инсульта в Республике Дагестан (по данным популяционного регистра: автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.01.13 / Магомаев Магомед Феликсович. – М., 2015 – 354 с.

38. Мишкин, И.А. Дислипидемия и артериальная гипертензия как факторы риска при ишемическом и геморрагическом инсульте у молодых пациентов / И.А. Мишкин // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 4. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-11.pdf> (дата обращения: 27.11.2017).
39. Монгуш, Х. Д. Этнические особенности ведущих факторов риска инсульта и оптимизация медицинской помощи при инсульте в республике Тыва: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Монгуш Херелмаа Дагбаевна. – Новосибирск, 2017. – 343 с.
40. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге / И.В. Дамулин, В.А. Парфенов, А.А. Скоромец и др. // В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2005, № 1. – С. 232-303.
41. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт – М.: ГЭОТАР-медиа, 2009. – С. 592-627.
42. Нейрохирургические аспекты геморрагического инсульта / М.С. Мустафин, Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, Р.Р. Шакиров // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Том. 12. – № 12. – С. 19-23.
43. Николаева, Т.Я. Ишемический инсульт в Восточно-Сибирском регионе: эпидемиология, факторы риска, клинико-генетические и нейроиммунные механизмы: автореф. дисс.... докт. мед. наук: 14.00.13 / Николаева Татьяна Яковлевна. – М., 2006. – 40 с.
44. Новые возможности гиполипидемической терапии / К.С. Бенимецкая, П.А. Атюков, С.В. Астраков, Ю.И. Рагино // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 4(106). – С. 65-81.
45. Парфенов, В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика / В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая // Неврологический журнал. – 2014. – Том 19, № 2. – С. 4-10.

46. 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.

47. Парфенов, В.И. Сосудистые когнитивные расстройства. Применение холина альфосцерата / В.И. Парфенов // Нервные болезни. – 2013. – № 2. – С. 3-9.

48. Парфенов, М.Г. Участие генов, кодирующих компоненты систем гемостаза, липидного метаболизма и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в формировании предрасположенности к ишемическому инсульту у русских и якутов: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.03 / Михаил Григорьевич Парфенов – Москва, 2007. – 23 с.

49. Пенина, Г. О. Острые нарушения мозгового кровообращения на Севере – семилетний опыт использования территориально-популяционного Регистра инсульта Республики Коми / Г.О. Пенина, А.С. Заславский // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22(6). – С.620-628.

50. Пивченко, П.Г. Вариабельность строения, топографии и морфометрических параметров сосудов переднего отдела виллизиева круга человека / П. Г. Пивченко, Н. А. Трушель // Проблемы экологии и здоровья. – 2008. – № 3(17). – С. 85-90.

51. Пирадов М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272 с.: ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

52. Полиморфизм A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензиногену (AGTR1) среди коренных и некоренных жителей Горной Шории / Т.А. Мулерова, А.В. Понасенко, А.В. Цепочкина, М.Ю. Огарков // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26436> (дата обращения: 12.02.2019).

53. Полиморфизм генов ACE и AGTR1 в патогенезе гипертрофии левого желудочка сердца у человека / О.А. Макеева, К.В. Пузырев, Е.Н. Павлшкова [и др.] // Молекулярная биология. – 2004. – Том 38, № 6. – С. 990-996.

54. Полиморфный маркер G3673A гена VKORC1 - новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов / В.Л. Загорская, И.В. Игнатъев, Е.С. Кропачева [и др.] // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2008. – №1. – С. 29-33.

55. Различия в частоте основных факторов риска у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом в сибирской популяции / С.Ю.Никулина, А.А. Чернова, Д.А. Никулин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Том. 14, № 4. – С. 509-514.

56. Распространенность инсульта в г. Кызыле – предварительные данные по регистру инсульта / Х.Д. Монгуш, А.Б. Ондар, Р.Ч. Чылбакоол, Л.Ы. Куулар // Врач-аспирант. – 2013. – Том 58, № 3.2. – С. 335-339.

57. Рациональная фармакотерапия в неврологии: рук. для практикующих врачей / Г.Н. Авакян, А.Б. Гехт, А.С. Никифоров. Под общ. ред. Гусева Е.И. – М.: Литтерра, 2014. – С. 294-324.

58. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации» / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина, Е.Г. Камкин, Е.Л. Бойко, Б.Г. Алекаян, Г.Е. Иванова, Н.А. Шамалов, В.Г. Дашьян, В.В. Крылов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – № 4. – С. 5-12.

59. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инульту / В.И. Корчагин, К.О. Миронов, О.П. Дрибноходова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Том 10, №1. – С. 65-75.

60. Салдина, И.Ю. Заболеваемость инсультом в Иркутске по данным территориально-популяционного регистра 2009-2013 гг. / И.Ю. Салдина, В.В. Шпрах, О.А. Клочихина // Сборник тезисов юбилейной всероссийской научно-

практической конференции (к 70-летию российского кардиологического научно-производственного комплекса, 55 ежегодная сессия), 2015. – С. 68-69.

61. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина, Е.Г. Камкин, Е.Л. Бойко, Б.Г. Алемян, Г.Е. Иванова, Н.А. Шамалов, В.Г. Дашьян, В.В. Крылов // Профилактическая медицина. – 2018. – № 1. – С. 4-10.

62. Современные подходы к хирургическому лечению спонтанных кровоизлияний в мозг / В кн. “Очерки ангионеврологии”/ А.В. Ширшов, Н.В. Добжанский, М.А. Пирадов, Н.В. Верещагин.: под. ред. З.А. Суслиной. – М.: Атмосфера, 2005. – С. 222-230.

63. Спиринов, Н.Н. Данные госпитального регистра инсульта в Костроме / Н.Н. Спиринов, Н.Н. Корнеева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4(1). – С. 123-128.

64. Стародубцева, О.С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий / О.С. Стародубцева, С.В. Бегичева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8(2). – С. 424-427.

65. Сун Чер И. Генетическая предрасположенность к развитию геморрагического инсульта / И. Сун Чер // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2014. – № 11. – С. 23-26.

66. Суслина З.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. – М.: МКД пресс-информ, 2016. – 536 с.: ил.

67. Суслина, З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, М.А. Пирадов. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.

68. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин– М: МЕД-пресс информ, 2006. – С. 26-78.

69. Сычев, Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике / Д.А. Сычев // Качественная клиническая практика. – 2011. – № 1. – С. 3-10.
70. Технология и применение биочипов / В.Б. Бородулин, О.В. Шевченко, А.А. Свистунов [и др.] // Известия Высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. – 2012. – № 1. – С. 69-73.
71. Третьякова, Н.Н. Эпидемиология и этнические особенности инсульта в г. Якутске (по данным регистра): автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Третьякова Наталья Николаевна. – М., 2006. – 25 с.
72. Тул, Д. Ф. Сосудистые заболевания головного мозга: рук. для врачей; пер. с англ. / Д.Ф. Тул; под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. 6-е изд. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 608 с.
73. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом / Н.А. Шамалов, К.В. Анисимов, М.А. Кустова, А.П. Толмачев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 3. – С. 61-68.
74. Факторы риска ишемического кардиоэмболического инсульта / Г.З. Ибрагимова, А.Р. Сабирова, Р.Р. Билалова, Р.Н. Ахтереев // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 5. – С. 20-24.
75. Хасанова, Л.Т. Генетические факторы развития инсульта /Л.Т. Хасанова // Русский медицинский журнал. – 2019. – № 7. – С. 34-36.
76. Хеннерици, М.Г. Инсульт. Пер. с англ. 2-е изд.: под общей редакцией В.И. Скворцовой / М.Г. Хеннерици, Ж. Богуславски, Р.Л. Сакко – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – С. 18-19.
77. Хирургическое лечение гипертензивных внутримозговых гематом (клинические рекомендации) / В.В. Крылов, В.Г. Дашьян, В.А. Данилов, И.М. Годков // Неврологический журнал. – 2016. – Т.21, №3. – С. 146-151.

78. Хутиева, Л.С. Структура, исходы и факторы риска мозговых инсультов в Республике Ингушетия (по данным регистра инсульта) / Л.С. Хутиева, В.В. Ефремов // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 2-3. – С. 400-403.
79. Шамалов, Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте / Н.А. Шамалов, М.А. Холопов // *Consilium medicum*. – 2015. – № 9. – С. 46-49.
80. Шмидт, Е.В. Мозговой инсульт. Заболеваемость и смертность / Е.В. Шмидт, Т.А. Макинский // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 1979. – № 4. – С. 427-432.
81. Шпрах, В.В. Варианты клинического течения постинсультного периода первичного ишемического инсульта и прогнозирование развития повторного инсульта / В.В. Шпрах, И.М. Михалевич, В.В. Тушемилов // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт: прил. к журн.* – 2007. – Вып. 19. – С. 20-24.
82. Эпидемиологическая характеристика и результаты оперативного лечения субарахноидальных кровоизлияний аневризматической этиологии / И.И. Контогоров, Н.А. Васильева, П.И. Ларионов [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. – 2012. – № 4(40). – С. 100-101.
83. Эпидемиология инсульта в Иркутске (по данным территориально-популяционного регистра 2009-2013 гг.) / И.Ю. Салдина, О.А. Ключихина, В.В. Шпрах, Л.В. Стаховская // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016. – № 8-2, Том 116. – С. 4-8.
84. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009 - 2010) / Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2013. – № 5. – С. 5-10.
85. A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils / S. Gallas, A. Pasco, J.P. Cottier [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2005. – V. 26. – P. 1723-1731.

86. A Novel Association between Lysyl Oxidase Gene Polymorphism and Intracranial Aneurysm in Koreans / E.P. Hong, J.P. Jeon, S.E. Kim [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2017. – V. 58(5). – P. 1006-1011.
87. A pharmacometric model describing the relationship between warfarin dose and INR response with respect to variations in CYP2C9, VKORC1, and age / A.K. Hamberg, M. Wadelius, J.D. Lindh, M.L. Dahl, R. Padrini, P. Deloukas, A. Rane, E.N. Jonsson // *Clin Pharmacol Ther.* – 2010. – V. 87. – P. 727-734.
88. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in dose-anticoagulant effect of warfarin / G. D`Andrea, R.L. D`Ambrosio, P. Di Perna [et al.] // *Blood.* – 2005. – V. 105(2). – P. 645-649.
89. A prospective study of the impact of AGTR1 A1166C on the effects of candesartan in patients with heart failure / S. de Denus, M.-P. Dubé, R. Fouodjio [et al.] // *Pharmacogenomics.* – Vol.19, No.7. – P. 599-612.
90. A systematic review and meta-analysis of the association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and myocardial infarction susceptibility / X. Feng, B.S. Zheng, J.J. Shi [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – V. 15(3). – P. 307-315.
91. A1166C genetic variation of the angiotensin II type I receptor gene and susceptibility to coronary heart disease: collaborative of 53 studies with 20,435 cases and 23,674 controls / M. Xu, P. Sham, Z. Ye [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – V. 213(1). – P. 191-199.
92. Adverse lipid profile elevates risk for subarachnoid hemorrhage: A prospective population-based cohort study / J. Lindbohm, M. Korja, P. Jousilahti [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – V. 274. – P. 112-119.
93. Age and ethnic disparities in incidence of stroke over time: the South London Stroke Register / Y. Wang, A.G. Rudd, C.D. Wolfe // *Stroke.* – 2013. – V. 44(12). – P. 3298-3304.
94. Age- and ethnic-specific sex differences in stroke risk / S. Sealy-Jefferson, J.J. Wing, B.N. Sánchez [et al.] // *Gend Med.* – 2012. – V. 9(2). – P. 121-128.

95. Age and the Risk of Warfarin Associated Hemorrhage: The Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation Study / M. C. Fang, A.S. Go, E.M. Hylek [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2006. – V. 54(8). – P. 1231-1236.
96. Age of collagen in intracranial saccular aneurysms / N. Etminan, R. Dreier, B.A. Buchholz [et al.] // *Stroke.* – 2014. – 45(6). – P.1757-1763.
97. Akhigbe, T. Cholesterol-Reducing Agents for Treatment of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / T. Akhigbe, A. Zolnourian, D. Bulters // *World Neurosurg.* – 2017. – V. 101. – P. 476-485.
98. Aneurysm characteristics, coil packing, and post-coiling hemodynamics affect long-term treatment outcome / R.J. Damiano, V.M. Tutino, N. Paliwal, T.R. Patel, M. Waqas, E.I. Levy, J.M. Davies, A.H. Siddiqui, H. Meng // *J Neurointerv Surg.* – 2020. – V. 12(7). – P. 706-713.
99. Aneurysm Size is the Strongest Risk Factor for Intracranial Aneurysm Growth in the Eastern Finnish Population / J. Björkman, J. Frösen, O. Tähtinen [et al.] // *Neurosurgery.* – 2019. – V. 84(5). – P. 1098-1103.
100. Aneurysm wall enhancement in black blood MRI correlates with aneurysm size. Black blood MRI could serve as an objective criterion of aneurysm stability in near future / A.K. Petridis, A. Filis, E. Chasoglou et al. // *Clin Pract.* – 2018. – V. 8(3):1089. – URL: <https://doi.org/10.4081/cp.2018.1089> (дата обращения: 11.03.2019).
101. Antithrombotic therapy and predilection for cerebellar hemorrhage / K. Toyoda, Y. Okada, S. Ibayashi [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2007. – V. 23(2-3). – P. 109-116.
102. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / D.E. Singer, G.W. Albers, J.E. Dalen [et al.] // *Chest.* – 2008. – V.133. Suppl. 6. – P. 546-592.
103. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C.B. Granger, J.H Alexander, J.J. McMurray [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – V.365. – P. 981-992.

104. Arboix A. Clinical study of 14 patients with pontine hemorrhage // *Med. Clin. (Barc)*. – 2008. – Vol. 130.9. – P. 339-341.
105. Arboix A., Rennie M. Clinical study of 28 patients with cerebellar hemorrhage. // *Med. Clin. (Barc)*. – 2009. – Vol. 132, N 17. – P.665-668.
106. Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? / D. Reed, C. Reed, G. Stemmermann [et al.] // *Circulation*. – 1992. – V. 85(1). – P. 205-211.
107. Are cerebral aneurysms atherosclerotic? / J. Adamson, S.E. Humphries, J.R. Ostergaard [et al.] // *Stroke*. – 1994. – V. 25(5). – P. 963-966.
108. Ascertainment of Alaska Native Stroke Incidence, 2005-2009: Lessons for Assessing the Global Burden of Stroke / B. Boden-Albala, J. Allen, E.T. Roberts [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2017. – V. 26(9). – P. 2019-2026.
109. Association between AGTR1 A1166C polymorphism and the susceptibility to diabetic nephropathy: Evidence from a meta-analysis / Y. Zhuang, F. Niu, D. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – V. 97(41):e07689. – URL: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/10120/Association_between_AGTR1_A1166C_polymorphism_and.1.aspx (дата обращения: 03.03.2019).
110. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: An update meta-analysis based on 28,952 subjects / D.X. Liu, Y.Q. Zhang, B. Hu [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2015. – V. 16(4). – P. 898-909.
111. Association of G-894T and T-786C polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene with sporadic intracranial aneurysms / L. Liu, X. Huang, Y. Cai [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2013. – V. 33(12). – P. 1733-1737. [Article in Chinese]
112. Association of Plasminogen Activator Inhibitor 1 (SERPINE1) Polymorphisms and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / P. Hendrix, P.M. Foreman, M.R. Harrigan [et al.] // *World Neurosurg*. – 2017. – V.105. – P. 672-677.

113. Association of Versican (VCAN) gene polymorphisms rs251124 and rs2287926 (G428D), with intracranial aneurysm / S. Sathyan, L.V. Koshy, S. Balan [et al.] // *Meta Gene*. – 2014. – V. 2. – P. 651-660.
114. Association study of angiotensin II type 1 receptor: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis / K. Zhang, B. Zhou, L. Zhang // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2013. – V. 14(2). – P. 181-188.
115. Associations of collagen type I $\alpha 2$ polymorphisms with the presence of intracranial aneurysms in patients from Germany / S. Gläsker, B. Schatlo, J.H. Klingler [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – V. 23(2). – P. 356-360.
116. Balami, J.S. Complications of intracerebral haemorrhage. / J.S. Balami, A.M. Buchan // *Lancet Neurol.* – 2012. – V. 11(1). – P. 101-118.
117. Bifurcation Location and Growth of Aneurysm Size Are Significantly Associated with an Irregular Shape of Unruptured Intracranial Aneurysms / X. Feng, B. Zhang, E. Guo [et al.] // *World Neurosurg.* – 2017. – V. 107. – P. 255-262.
118. Bleeding complications associated with warfarin treatment in ischemic stroke patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study / R.C. S. Seet, A.A. Rabinstein, T.J. H. Christianson, G.W. Petty, R.D. Brown Jr // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2013. – V. 22(4). – P. 561-569.
119. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: An inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT) / G. Palareti, N. Leali, S. Coccheri [et al.] // *Lancet.* – 1996. – V. 348. – P. 423-428.
120. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement / K. Ohwaki, E. Yano, H. Nagashima, M. Hirata, T. Nakagomi, A. Tamura // *Stroke.* – 2004. – V. 35(6). – P. 1364-1367.
121. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still

relevant // E. Zia, B. Hedblad, H. Pessah-Rasmussen [et al]. – Stroke. – 2007. – V. 38(10). – P. 2681-2685.

122. Borovik, O.I. Prevalence of acute symptomatic seizure after intracerebral hemorrhage / O.I. Borovik, T.O. Studeniak // Wiad Lek. – 2018. – V. 71(4). – P. 865-868.

123. Brown, R.D. Jr. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening / R.D. Jr. Brown, J.P. Broderick // Lancet Neurol. – 2014. – V. 13 (4). – P. 393-404.

124. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37(42). – P. 3232-3245.

125. Causes of death in the Sami population of Sweden, 1961-2000 / S. Hassler, R. Johansson, P. Sjölander [et al.] // Int J Epidemiol. – 2005. – V. 34(3). – P. 623-629.

126. Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes: differences between ethnic groups / C. Hajat, R. Dundas, J.A. Stewart [et al.] // Stroke. – 2001. – V. 32(1). – P. 37-42.

127. Cervos-Navarro J., Schneider H. Gefäßerkrankungen und Durchblutungsstörungen des Gehirns /In: “Pathologie des Nervensystems I. Durchblutungsstörungen und Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems”. Von G.Ule (Red.) – Berlin-Heidelberg-New York:Springer-Verlag, 1980. – 665 S.

128. Chang, H.S. Simulation of the natural history of cerebral aneurysms based on data from the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms / H.S. Chang // J Neurosurg. – 2006. – V. 104(2). – P. 188-194.

129. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis / D.J. Nieuwkamp, L.E. Setz, A. Algra [et al.] // Lancet Neurol. – 2009. – №8. – P. 635-642.

130. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003 / A.M. Shea, S.D. Reed, L.H. Curtis [et al.] // Neurosurgery. – 2007. – V. 61. – P. 1131–1137.

131. Cholesterol Levels and Hemorrhagic Stroke Risk in East Asian Versus Non-East Asian Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Xie, W. Wu, J. Chen [et al.] // *Neurologist*. – 2017. – V. 22(4). – P. 107-115.
132. Chung, B. / Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects // B. Chung, V. Wong / Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects // *Pediatrics*. – 2004. – V. 114(2). – P. 206-212.
133. Clinical Characteristics of Subarachnoid Hemorrhage with an Intracerebral Hematoma and Prognostic Factors / M. Nemoto, H. Masuda, Y. Sakaeyama [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2018. – V. 27(5). – P. 1160-1166.
134. Clinicopathological Insights From Vessel Wall Imaging of Unruptured Intracranial Aneurysms / K. Shimonaga, T. Matsushige, D. Ishii [et al.] // *Stroke*. – 2018. – V. 49(10). – P. 2516-2519.
135. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups / S.A. Scott, R. Khasawneh, I. Peter [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2010. – V. 11. – P. 781-791.
136. Common genetic variants of microsomal epoxide hydrolase affect warfarin dose requirements beyond the effect of cytochrome P450 2C9. / R. Loebstein, M. Vecsler, D. Kurnik [et al.] // *Clin Pharmacol Ther*. – 2005. – V. 77. – P. 365-372.
137. Comparing pharmacological venous thromboembolism prophylaxis to intermittent pneumatic compression in acute intracerebral haemorrhage: protocol for a systematic review and network meta-analysis / V. Yogendrakumar, R. Lun, B. Hutton [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – V. 5(8):e024405. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30397010/> (дата обращения: 15.03.2019).
138. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials / C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald [et al.]. // *Lancet*. – 2014. – V. 383. – P. 955-962.
139. Comparisons of Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage versus Ischemic Stroke in Chinese Patients / C.F. Tsai, J.S. Jeng, N. Anderson [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2017. – V. 48(1-2). – P. 72-78.

140. Concordance in Aneurysm Size at Time of Rupture in Familial Intracranial Aneurysms / R. Bourcier, A. Lindgren, H. Desal [et al.] // *Stroke*. – 2019. – V. 50: 504-506 – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.118.021911> (дата обращения: 12.01.2020).

141. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients / L. Miao, J. Yang, C. Huang [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2007. – V. 63. – P. 1135–1141.

142. Correlation between endothelin receptor type A gene polymorphism and sporadic intracranial aneurysms / L. Liu, X. Huang, Y. Cai [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2014. – V. 34(1). – P. 60-64. [Article in Chinese].

143. Costs, outcome and cost-effectiveness of neurocritical care: a multi-center observational study / R. Raj, S. Bendel, M. Reinikainen [et al.] // *Crit Care*. – 2018. – V. 22(1): 225. – URL: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2151-5> (дата обращения: 15.01.2019).

144. Countrywide stroke incidence, subtypes, management and outcome in a multiethnic Asian population: the Singapore Stroke Registry – methodology / N. Venketasubramanian, H.M. Chang, B.P. Chan [et al.]; Singapore Stroke Registry // *Int J Stroke*. – 2015. – V. 10(5). – P. 767-769.

145. CYP2C9 polymorphism and warfarin sensitivity in Taiwan Chinese / H.-D. Chern, T.H. Ueng, F.Y. Pu [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2006. – V. 367. – P. 108-113.

146. CYP2C9 polymorphism: prevalence in healthy and warfarin-treated Malay and Chinese in Malaysia / H. Ngow, W. Wan Khairina, L. Teh [et al.] // *Singapore Med J*. – 2009. – V. 50. – P. 490-493.

147. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. – V. 361. – P. 1139-1151.

148. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998 / H.J. Fullerton, D.M. Chetkovich, Y.W. Wu [et al.] // *Neurology*. – 2002. – V. 9; 59(1). – P. 34-39.

149. Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese / S.L. Wang, J. Huang, M.D. Lai [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 1995. – V. 5. – P. 37-42.
150. Detection rates and sites of unruptured intracranial aneurysms according to sex and age: an analysis of MR angiography-based brain examinations of 4070 healthy Japanese adults / Y. Imaizumi, T. Mizutani, K. Shimizu [et al.] // *J Neurosurg*. – 2018. – V. 1. – P. 1-6.
151. Dietary intake of key nutrients and subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study in Australasia / I. Shiue, H. Arima, G.J. Hankey [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2011. – V. 31 (5). – P. 464-470.
152. Dyslipidemia as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage / A. Lučić-Prokin, A. Čuzdi, Z. Zivanović [et al.] // *Med Glas (Zenica)*. – 2014. – Feb; 11(1). – P. 31-36.
153. Effect of Lipid Profile Upon Prognosis in Ischemic and Haemorrhagic Cerebrovascular Stroke / A. Bharosay, V.V. Bharosay, D. Bandyopadhyay [et al.] // *Ind J Clin Biochem*. – 2014. – V. 29(3). – P. 372-376.
154. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose / M.J. Rieder, A.P. Reiner, B.F. Gage [et al.] // *N Engl J Med*. – 2005. – V. 352(22). – P. 2285-2293.
155. Effect of warfarin on intracranial hemorrhage incidence and fatal outcomes / D.M. Witt, T. Delate, E.M. Hylek [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2013. – V. 132. – P. 770-775.
156. Effects of AMPD1 gene C34T polymorphism on cardiac index, blood pressure and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis/ A.F. Feng, Z.H. Liu, S.L. Zhou [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2017. – V. 17(1): 174. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-017-0608-0> (дата обращения: 18.02.2019).

157. Effect of Cigarette Smoking on Functional Outcomes in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage / N. Ironside, C.J. Chen, J. Pucci, E.S. Connolly // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2019. – V. 28(9). – P.2496-2505.

158. Endothelial injury and inflammatory response induced by hemodynamic changes preceding intracranial aneurysm formation: experimental study in rats / M.A. Jamous, S. Nagahiro, K.T. Kitazato [et al.] // *Journal of Neurosurgery.* – 2007. – V. 107(2). – P. 405-411.

159. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms / F. Caranci, F. Briganti, L. Cirillo [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2013. – V. 82(10). – P. 1598-1605.

160. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review / C.F. Tsai, B. Thomas, C.L. Sudlow // *Neurology.* – 2013. – V. 81(3). – P. 264-272.

161. Episodic heavy drinking in four Nordic countries: a comparative survey / P. Makela, K. Fonager, B. Hibell [et al.] // *Addiction.* – 2001. – V. 96 (11). – P. 1575-1588.

162. ERMANCIA: Epidemiology of Stroke in Martinique, French West Indies: Part I: methodology, incidence, and 30-day case fatality rate / D. Smadja, P. Cabre, F. May [et al.]; ERMANCIA Study Group // *Stroke.* – 2001. – V. 32 (12). – P. 2741-2747.

163. Ethnic aspects of CYP2C9 gene polymorphisms carriage in children and adolescents with epilepsy in the Eastern and North-Eastern Siberia / D.V. Dimitrenko, N.A. Shnajder, Ju.B. Govorina [et al.] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* – 2015. – No.6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23133> (дата обращения: 15.12.2018). [in Russian].

164. Ethnic disparities in incidence of stroke subtypes: Auckland Regional Community Stroke Study, 2002-2003 / V. Feigin, K. Carter, M. Hackett [et al.]; Auckland Regional Community Stroke Study Group // *Lancet Neurol.* – 2006. – V. 5(2). – P. 130-139.

165. Ethnic disparities in ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage incidence in the Netherlands / C. Agyemang, A.A. van Oeffelen, M. Norredam [et al.] // *Stroke*. – 2014. – V. 45(11). – P.3236-3242.

166. Ethnic inequalities in acute myocardial infarction and stroke rates in Norway 1994–2009: a nationwide cohort study (CVDNOR) / K.S. Rabanal, R. M.Selmer, J. Iglund et al. // *BMC Public Health*. – 2015. – V.15: 1073. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2412-z> (дата обращения: 11.10.2017).

167. Evaluation of the relationship between plasma lipids and abdominal aortic aneurysm: A Mendelian randomization study / L.C. Weng, N.S. Roetker, P.L. Lutsey [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – V. 13(4): e0195719. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195719> (дата обращения: 17.01.2019).

168. Garcia J., Anderson M. Circulatory disorders and there effects on the brain / In: “Textbook of Neuropathology”. R. Davis, D. Robertson (Eds). – 3th ed. – Williams & Wilkins, 1997. – P. 715-822.

169. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies a new association on chromosome 7 / T. Foroud, D. Lai, D. Koller [et al.] // *Stroke*. – 2014. – V. 45(11). – P. 3194-3199.

170. Gilbert J.J. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. I. Cerebral hemorrhage // J.J. Gilbert, H.V. Vinters. – *Stroke*. – 1983. – V. 14(6). – P. 915-923.

171. Feasibility, procedural morbidity and mortality, and long-term followup of endovascular treatment of 321 unruptured aneurysms / S. Gallas, J. Drouineau, J. Gabrillargues [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2008. – V. 29. – P. 63–68.

172. Flaherty, M.L. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage / M.L. Flaherty // *Semin Neurol*. – 2010. – V. 30(5). – P. 565-572.

173. Frequency distribution of polymorphisms of CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 and SLCO1B1 genes in the Yakut population / F. F. Vasilyev, D.A. Danilova, V. S.

Kaimonov [et al.] // *Research in Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – V. 11(3). – P. 259-264.

174. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population / Y.R. Yoon, J.H. Shon, M.K. Kim [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2001. – V. 51(3). – P. 277-280.

175. Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage / S.V. Eden, W.J. Meurer, B.N. Sanchez [et al.] // *Neurology*. – 2008. – V. 71. – P.731-735.

176. Gender differences in the age-stratified prevalence of risk factors in Korean ischemic stroke patients: a nationwide stroke registry-based cross-sectional study / T.H. Park, Y. Ko, S.J. Lee [et al.] // *Int J Stroke*. – 2014. – V. 9(6). – P. 759-765.

177. Genetic associations of intracranial aneurysm formation and sub-arachnoid hemorrhage / C.B. Theodotou, B.M. Snelling, S. Sur [et al.] // *Asian J Neurosurg*. – 2017. – V. 12(3). – P. 374-381.

178. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. / U. I. Schwarz, M. Ritchie., Y. Bradford [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2008. – V. 358(10). – P. 999-1008.

179. Genetic epidemiology of pharmacogenetic variations in CYP2C9, CYP4F2 and VKORC1 genes associated with warfarin dosage in the Indian population / A.K. Giri, N.M. Khan, S. Grover [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2014. – V. 15(10). – P. 1337-1354.

180. Genetic factors contribute to patient-specific warfarin dose for Han Chinese / T.L. Wang, H.L. Li, W.Y. Tjong [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2008. – V. 396. – P. 76-79.

181. Genetic risk factors for intracranial aneurysms. A meta-analysis in more than 116,000 individuals / V.S. Alg, R. Sofat, H. Houlden, D.J. Werring // *Neurology*. – 2013. – V. 80(23). – P. 2154-2165.

182. Genetic risk load according to the site of intracranial aneurysms / F.N. van 't Hof, M.I. Kurki, R. Kleinloog [et al.] // *Neurology*. – 2014. – V. 83(1). – P. 34-39.

183. Genetics of stroke / Jin-min Guo, Ai-jun Liu, Ding-feng Su1 // *Acta Pharmacol Sin*. – 2010. – V. 31(9). – P. 1055-1064.

184. Ghods, A.J. Gender differences in cerebral aneurysm location / A.J. Ghods, D. Lopes, M. Chen // *Front Neurol.* – 2012. – V. 3: 78. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2012.00078/full> (дата доступа: 27.05.2016).
185. Greenhalgh, R.M. Risk factors in carotid artery stenosis and intracranial aneurysms / R.M. Greenhalgh, S. Laing, G.W. Taylor // *Journal of Cardiovascular Surgery.* – 1980. – V. 21 (5). – P. 559-567.
186. Growth rates of intracranial aneurysms: exploring constancy/ H. Koffijberg, E. Buskens, A. Algra [et al.] // *J Neurosurg.* – 2008. – V. 109 (2). – P. 176-185.
187. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. // *Stroke.* – 2019. – V. 50 (12): e344-e418. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211> (дата обращения: 14.01.2020).
188. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E.S. Connolly, A.A. Rabinstein, J.R. Carhuapoma [et al.] // *Stroke.* – 2012. – V. 43(6). – P. 1711-1737.
189. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage / J. C. Hemphill, S. M. Greenberg, C.S. Anderson [et al.] // *Stroke.* – 2015. – V. 46. – P. 2032-2060.
190. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack / K.L. Furie, S.E. Kasner, R.J. Adams [et al.] // *Stroke.* – 2011. – V. 42. – P. 227-276.
191. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association // *Stroke.* – 2014. – V. 45(12). – P. 3754-3832.

192. Hart, R.G. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas / R.G. Hart, S.B. Tonarelli, L.A. Pearce // *Stroke*. – 2005. – V. 36(7). – P. 1588-1593.
193. Hart, R.G. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // *Ann. Intern Med.* – 2007. – V. 146(12). – P. 857-867.
194. Hashimoto, T. Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling / T. Hashimoto, H. Meng, W.L. Young // *Neurological Research*. – 2006. – V. 28(4). – P. 372-380.
195. Health disparities in time to aneurysm clipping/coiling among aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: a national study / F.J. Attenello, K. Wang, T. Wen [et al.] // *World Neurosurg.* – 2014. – V. 82(6). – P.1071-1076.
196. High risk population isolate reveals low frequency variants predisposing to intracranial aneurysms / M.I. Kurki, E.I. Gaál, J. Kettunen [et al.] // *PLoS Genet.* – 2014. – V. 10(1): e1004134. – URL: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004134> (дата обращения: 21.11.2017).
197. High-density lipoprotein cholesterol and ischaemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study / R.L. Sacco, R.T. Benson, D.E. Kargman [et al.] – *JAMA*. – 2001. – V. 285. – P. 2729-2735.
198. Histological analysis of clipped human intracranial aneurysms and parent arteries with short-term follow-up / M. Killer-Oberpfalzer, M. Aichholzer, S. Weis [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2012. – V. 21(4). – P. 299–306.
199. Histopathologic characteristics of a saccular aneurysm arising in the non-branching segment of the distal middle cerebral artery / Y. Takemura, Y. Hirata, N. Sakata [et al.] // *Pathology Research and Practice*. – 2010. – V. 206(6) – P. 391–396.
200. Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. An international population-based, case-control study / C. N. Mhurchu, C. S. Anderson, K. D. Jamrozik [et al.] // *Stroke*. – 2001. – V. 32(3) – P. 606-612.

201. Identification of nine genes as novel susceptibility loci for early-onset ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage / Y. Yamada, K. Kato, M. Oguri [et al.] // *Biomed Rep.* – 2018. – V. 9(1) – P. 8-20.

202. Impact of six genetic polymorphisms on Warfarin maintenance dose variation in Chinese Han population / Y. Lou, L. Han, Y. Li [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2014. – V. 31(3). – P. 367-371.

203. Impact of VKORC1 gene polymorphism on individual and interethnic warfarin dosage requirement – a systematic review and metaanalysis / L. Yang, W. Ge, F. Yu, H. Zhu // *Thromb Res.* – 2010. – V. 125: e 159-e66 – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19942260/> (дата обращения: 15.04.2017).

204. Impact of VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dosage: A novel systematic review and meta-analysis of 53 studies / W. Tang, Q.P. Shi, F. Ding [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2017. – V. 55(4) – P. 304-321.

205. Incidence and case fatality of subarachnoid haemorrhage in Northern Greece: the Evros Registry of Subarachnoid Haemorrhage / K. Vadikolias, G. Tsivgoulis, I. Heliopoulos [et al.] // *Int J Stroke.* – 2009. – V.4. – P. 322-327.

206. Incidence of hemorrhagic stroke in black Caribbean, black African, and white populations: the South London stroke register, 1995-2004 / N.C. Smeeton, P.U. Heuschmann, A.G. Rudd [et al.] // *Stroke.* – 2007. – V. 38 (12). – P. 3133-3138.

207. Incidence of spontaneous subarachnoid hemorrhage among Hispanics and non-Hispanic whites in New Mexico / A. Bruno, S. Carter, C. Qualls, K.B. Nolte // *Ethn Dis.* – 1997. – V. 7(1). – P. 27-33.

208. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends / N. K. de Rooij, F. H. H. Linn, J. A. van der Plas [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2007. – V. 78(12). – P. 1365-1372.

209. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project) / P.M. Lavados, C. Sacks, L. Prina [et al.] // *Lancet.* – 2005. – V.365 (9478) – P. 2206-2215.

210. Incidence, epidemiology, and treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 12 midwest communities / M. Ziemba-Davis, B.N. Bohnstedt, T.D. Payner [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – V. 23(5). – P. 1073-1082.

211. Incidental findings on brain MRI in the general population / M.W. Vernooij, M.A. Ikram, H.L. Tanghe [et al.] // *N Engl J Med.* – 2007. – V. 357(18). – P. 1821-1828.

212. Inflammatory changes in the aneurysm wall: a review / R. Tulamo, J. Frösen, J. Hernesniemi, M. Niemelä // *Journal of NeuroInterventional Surgery.* – 2010. – V. 2(2). – P. 120-130.

213. Influence of APOE genotypes and VKORC1 haplotypes on warfarin dose requirements in Asian patients / S. Lal, E. Sandanaraj, S.R. Jada [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2008. – V. 65. – P. 260-264.

214. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment / D.O. Wiebers, J.P. Whisnant, J. 3rd Huston [et al.] // *Lancet.* – 2003. – V. 362. – P. 103-110.

215. Intracranial aneurysm distribution and characteristics according to gender / R.M. Krzyżewski, K.M. Kliś, R. Kucala [et al.] // *J Neurosurg.* – 2018. – V. 32(5). – P. 541-543.

216. Intracranial Aneurysm: Diagnostic Monitoring, Current Interventional Practices, and Advances / J.A. Ellis, E. Nossek, A. Kronenburg [et al.] // *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* – 2018. – V. 20(12): 94. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11936-018-0695-y> (дата обращения: 16.01.2019).

217. Intracranial aneurysms at higher clinical risk for rupture demonstrate increased wall enhancement and thinning on Multi-Contrast 3d vessel wall MRI / J.B. Hartman, H. Watase, J. Sun [et al.] // *Br J Radiol.* – 2019. – V. 92(1096):20180950. – URL: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20180950> (дата обращения: 14.01.2020).

218. Intracranial aneurysms occur more frequently at bifurcation sites that typically experience higher hemodynamic stresses / J.M. Alfano, J. Kolega, S.K. Natarajan [et al.] // *Neurosurgery*. – 2013. – V. 73(3). – P. 497-505.

219. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial / R.G. Hart, H.C. Diener, S. Yang [et al.] // *Stroke*. – 2012. – V. 43(6). – P. 1511-1517.

220. Investigating the Role of Ethnicity and Race in Patients Undergoing Treatment for Intracerebral Aneurysms Between 2008 and 2013 from a National Database / R.M. Garcia, S. Yoon, M.B. Potts, M.T. Lawton // *World Neurosurg.* – 2016. – V. 96. – P. 230-236.

221. Ischaemic stroke subtypes and their genetic basis: a comprehensive meta-analysis of small and large vessel stroke / R. Rao, V. Tah, J.P. Casas [et al.] // *Eur. Neurol.* 2009. – V. 61(2). – P. 76-86.

222. Iso H., Jacobs D.R. Jr., Wentworth D. et al. Serum cholesterol levels and sixyear mortality from stroke in 350? 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial // *N Eng J med.* – 1985. – V. 320. – P.904-910.

223. Johnson, J.A. Ethnic Differences in Cardiovascular Drug Response. Potential Contribution of Pharmacogenetics / J.A. Johnson // *Circulation*. – 2008. – V. 118. – P. 1383-1393.

224. Juvela, S. Advances in intracerebral hemorrhage management / S. Juvela, C.S. Kase // *Stroke*. – 2006. – V. 37(2). – P. 301-304.

225. Kase C., Mohr J. General features of intracranial hemorrhage // In: “Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management”. H. Barnett et al. (Eds). – NY., 1986. – P. 497-523.

226. Kase C., Mohr J., Caplan L. Intracerebral hemorrhage / In: “Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management”. H. Barnett (Ed.). – NY., 1992. – P. 561-616.

227. Kim, H.W. Genetic and Epigenetic Regulation of Aortic Aneurysms / H.W. Kim, B.K. Stansfield // *Biomed Res Int.* – 2017. – 2017:7268521. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/7268521/> (дата обращения: 23.03.2018).
228. Kosierkiewicz, T.A. Immunocytochemical studies of atherosclerotic lesions of cerebral berry aneurysms / T.A. Kosierkiewicz, S.M. Factor, D.W. Dickson // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* – 1994. – V. 53 (4). – P. 399-406.
229. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage / E.C. Jauch, C.J. Lindsell, O. Adeoye, J. Khoury, W. Barsan, J. Broderick, A. Pancioli, T. Brott // *Stroke.* – 2006. – V. 37(8). – P. 2061-2065.
230. Lam, M. The pharmacogenetics of the response to warfarin in Chinese / M. Lam, B. Cheung // *Br J Clin Pharmacol.* – 2012. – V. 73(3). – P. 340-347.
231. Landefeld, C.S. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: Incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy / C.S. Landefeld, L. Goldman // *Am J Med.* – 1989. – V. 87. – P. 144-152.
232. Lindbohm, J.V. Cholesterol as a Risk Factor for Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review/ J.V. Lindbohm, J. Kaprio, M. Korja // *PLoS ONE.* – 2016. – V. 11(4): e0152568. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152568> (дата обращения: 18.11.2017).
233. Lipid-Lowering Agents and High HDL (High-Density Lipoprotein) Are Inversely Associated With Intracranial Aneurysm Rupture / A.Can, V.M. Castro, D. Dligach [et al.] // *Stroke.* – 2018. – V. 49(5). – P.1148-1154.
234. Location of acute brain hemorrhage in patients undergoing antithrombotic therapy / R. Itabashi, M. Yasaka, T. Kuwashiro [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2009. – V. 280(1-2). – P. 87-89.
235. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: A case-control study / A.V. Valappil, N.V. Chaudhary, I.R. Praveenkumar [et al.] // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2012. – V. 15(1). – P. 19-22.

236. Low cholesterol level associated with severity and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage: Results from Taiwan Stroke Registry / Y-W. Chen, C-H. Li, C-D. Yang [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – V.12(4): e0171379. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171379>. (дата обращения: 23.01.2019).

237. Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea medical insurance corporation study / I. Suh, S.H. Jee, H.C. Kim [et al.] // Lancet. – 2001. – V. 357. – P.922-925.

238. Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats / T. Aoki, H. Kataoka, M. Morimoto [et al.] // Stroke. – 2007. – V. 38(1). – P. 162-169.

239. Meschia, J.F. Advances in genetics 2010 / J.F. Meschia // Stroke. – 2011. – V. 42. – P. 285-287.

240. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Low-Intensity Warfarin Therapy for East Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation / T. Liu, J. Hui, Y.Y. Hou [et al.] // Am J Cardiol. – 2017. – V. 120(9). – P.1562-1567.

241. Meteorological Factors that Affect Stroke Onset / N. Kato, T. Hasegawa, H. Iizuka [et al.] // No Shinkei Geka. – 2018. – V. 46(6). – P. 481-489. [Article in Japanese]

242. Microbleeds and the risk of recurrent stroke / V. Thijs, R. Lemmens, C. Schoofs, A. Görner, P. Van Damme, M. Schrooten, P. Demaerel // Stroke. – 2010. – Vol. 41(9). – P. 2005-2009.

243. Morphological Variables Associated With Ruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms / J. Zhang, A. Can, S. Jr. Mukundan [et al.] // Neurosurgery. – 2019. – V. 85(1). – P. 75-83.

244. MRI Detection of New Microbleeds in Patients With Ischemic Stroke. Five-Year Cohort Follow-Up Study / Gregoire S. M., Brown M. M., Kallis C., Jäger H. R., Yousry T. A., Werring D. J. // Stroke. – 2010. – V.41(1). – P. 184-118.

245. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type / S. Rost, A. Fregin, V. Ivaskevicius [et al.] // Nature. – 2004. – V. 427. – P.537-541.

246. Nasu, K. Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population / K. Nasu, T. Kubota, T. Ishizaki // *Pharmacogenetics*. – 1997. – V. 7(5). – P. 405-409.
247. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study / S. Juvela, K. Poussa, H. Lehto [et al.] // *Stroke*. – 2013. – V. 44(9). – P. 2414-2421.
248. Nguyen-Huynh, M.N. Regional variation in hospitalization for stroke among Asians/Pacific Islanders in the United States: a nationwide retrospective cohort study / M.N. Nguyen-Huynh, S.C. Johnston // *BMC Neurol*. – 2005. – V. 5: 21. – URL: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-5-21> (дата обращения: 27.11.2017).
249. Nixon, A.M. The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease: a review / A.M. Nixon, M. Gunel, B.E. Sumpio // *Journal of Neurosurgery*. – 2010. – V. 112(6). – P. 1240-1253.
250. Okamoto, K. Dietary antioxidant intake and risk of an aneurysmal rupture subarachnoid hemorrhage in Japan / K. Okamoto, R. Horisawa // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2007. – V. 61(9). – P.1140-1142.
251. Okamoto, K. Soy products and risk of an aneurysmal rupture subarachnoid hemorrhage in Japan / K. Okamoto, R. Horisawa // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. – 2006. – V. 13 (2). – P. 284-287.
252. Ostergaard Kristensen, M. Increased incidence of bleeding intracranial aneurysms in Greenlandic Eskimos / M. Ostergaard Kristensen // *Acta Neurochir (Wien)*. – 1983. – V. 67(1-2). – P. 37-43.
253. Patient-reported outcomes across cerebrovascular event types: More similar than different / I.L. Katzan, A. Schuster, C. Newey [et al.] // *Neurology*. – 2018. – V. 91(23). – P.2182-2191.
254. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry / S.D. Pokorney, D.N. Simon, L. Thomas [et al.] // *Am Heart J*. – 2015. – V. 170(1). – P.141-148.

255. Pharmacogenomics of warfarin: uncovering a piece of the warfarin mystery / M. Gulseth, G. Grice, W. Dager // *Am J Health-Syst Pharm.* – 2009. – V. 66. – P. 123-133.
256. Plasma Soluble Human Elastin Fragments as an Intra-Aneurysmal Localized Biomarker for Ruptured Intracranial Aneurysm / D. Nakagawa, M. Zanaty, J. Hudson [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – V. 7(17):e010051. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010051> (дата обращения: 25.02.2019).
257. Polymorphism and plasma levels of apolipoprotein E and the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a Chinese population: a case-control study / X. Liu, W. Zhan, Q. Wu [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2018. – V. 17(1): 115. – URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-018-0755-z> (дата обращения: 21.03.2019).
258. Polymorphisms of apolipoprotein E and aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A meta-analysis / S. Arati, M.K. Sibin, D.I. Bhat [et al.] // *Meta Gene.* – 2016. – V. 9. – P. 151-158.
259. Population variation in VKORC1 haplotype structure / S. Marsh, C.R. King, R.M. Porche-Sorbet. [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2006. – V. 4 (2). – P. 473-474.
260. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage / M.V. Springer, J.M. Schmidt, K.E. Wartenberg [et al.] // *Neurosurgery.* – 2009. – V. 65. – P. 1043-1050.
261. Predictors of survival after haemorrhagic stroke in a multi-ethnic population: the South London Stroke Register (SLSR) / S.J. Sarker, P.U. Heuschmann, I. Burger [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2008. – V. 79(3). – P. 260-265.
262. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review / G.J.E. Rinkel, M. Djibuti, A. Algra [et al.] // *Stroke.* – 1998. – V. 29(1). – P. 251-256.

263. Progressive aneurysm development following hemodynamic insult: laboratory investigation / H. Meng, E. Metaxa, L. Gao [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – V. 114(4). – P. 1095-1103.
264. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts // *Lancet*. – 1995. – V. 346(8991-8992). – P. 1647-1653.
265. P-selectin 1087G/A polymorphism is associated with neuropsychological test performance in older adults with cardiovascular disease/ J. Gunstad, A. Benitez, K.F. Hoth [et al.] // *Stroke*. – 2009. – V. 40(9). – P.2969-2972.
266. Quantification of hemodynamic irregularity using oscillatory velocity index in the associations with the rupture status of cerebral aneurysms / S. Tanioka, F. Ishida, T. Kishimoto [et al.] // *J Neurointerv Surg*. – 2019. – V. 11(6) – P. 614-617.
267. Racial and ethnic disparities in stroke subtypes: a multiethnic sample of patients with stroke / J. Gutierrez, S. Koch, C. Dong [et al.] // *Neurol Sci*. – 2014. – V. 35(4). – P. 577-582.
268. Racial Disparities in Early Mortality in 1,134 Young Patients With Acute Stroke / G. Tsivgoulis, J. Putaala, V.K. Sharma [et al.] // *Neurol Sci*. – 2014. – V. 35(7). – P. 1041-1049.
269. Regional differences in incidence rates, outcome predictors and survival of stroke / C. Ováry, K. Suzuki, Z. Nagy // *Neuroepidemiology*. – 2004. – V. 23(5). – P. 240-246.
270. Relationship Between Aneurysm Wall Enhancement in Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging and Rupture Risk of Unruptured Intracranial Aneurysms / N. Lv, C. Karmonik, S. Chen [et al.] // *Neurosurgery*. – 2018. – V. 84(6): E385-E391. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011026/> (дата обращения: 14.03.2019).
271. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases / J. Frösen, A. Piippo, A. Paetau [et al.] // *Stroke*. – 2004. – V.35(10). – P. 2287-2293.

272. Results of direct surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: outcome of 2055 patients who underwent direct aneurysm surgery and profile of ruptured intracranial aneurysms / M. Osawa, K. Hongo, Y. Tanaka [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. 2001. – V. 143(7). – P. 655-663.

273. Results of embolization used as the first treatment choice in a consecutive nonselected population of ruptured aneurysms: clinical results of the Clarity GDC study / C. Cognard, L. Pierot, R. Anxionnat, F. Ricolfi; Clarity Study Group. // *Neurosurgery*. – 2011. – V. 69. – P. 837-841.

274. Review of current theories for abdominal aortic aneurysm pathogenesis / I.M. Nordon, R.J. Hinchliffe, P.J. Holt [et al.] // *Vascular*. – 2009. – V. 17(5). – P. 253-263.

275. Risk factors for growth of conservatively managed unruptured intracranial aneurysms / E. Giordan, T.J. Sorenson, W. Brinjikji [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2018. – V. 160(12). – P. 2419-2423.

276. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location / S.R. Martini, M.L. Flaherty, W.M. Brown [et al.] // *Neurology*. – 2012. – V. 79(23). – P. 2275-2282.

277. Risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Chinese vs. Caucasians: Systematic review and meta-analysis / C.F. Tsai, N. Anderson, B. Thomas, C.L. Sudlow // *Int J Stroke*. – 2015. – V. 10(4). – P. 485-493.

278. Risk factors for ruptured intracranial aneurysms / G.X. Wang, D. Zhang, Z.P. Wang [et al.] // *Indian J Med Res*. – 2018. – V. 147(1). – P. 51-57.

279. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies / V.L. Feigin, G.J.E. Rinkel, C.M.M. Lawes [et al.] // *Stroke*. – 2005. – V. 36(12). – P. 2773-2780.

280. Risk factors, quality of care and prognosis in South Asian, East Asian and White patients with stroke / N.A. Khan, H. Quan, M.D. Hill [et al.] // *BMC Neurol*. – 2013. – V. 13: 74. – URL: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-13-74> (дата обращения: 25.12.2017).

281. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study/ S. Gulati, O. Solheim, S.M. Carlsen [et al.] // PLoS One. – 2018. – V. 13(8): e0202575. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0202575> (дата обращения: 17.02.2019).

282. Role of TIMP-1 and TIMP-2 in the progression of cerebral aneurysms / T. Aoki, H. Kataoka, T. Moriwaki [et al.] // Stroke. – 2007. – V.38(8). – P. 2337–2345.

283. Ruigrok, Y. M. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage / Y.M. Ruigrok, E. Buskens, G.J.E. Rinkel // Stroke. – 2001. – V. 32(5) – P. 1173-1175.

284. Ruigrok, Y.M. Genetics of Intracranial Aneurysms / Y.M. Ruigrok, G.J.E. Rinkel // Stroke. – 2008. – V. 39. – P. 1049-1055.

285. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage // S.A. Mayer, N.C. Brun, J. Broderick, S. Davis, M.N. Diringer, B.E. Skolnick, T. Steiner; Europe/Austral Asia NovoSeven ICH Trial Investigators // Stroke. – 2005. – V. 36(1). – P. 74-79.

286. Sakamoto, N. Effect of fluid shear stress on migration of vascular smooth muscle cells in cocultured model / N. Sakamoto, T. Ohashi, M. Sato // Annals of Biomedical Engineering. – 2006. – V. 34(3). – P. 408-415.

287. Sanderson, S. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis / S. Sanderson, J. Emery, J. Higgins // Genet Med. – 2005. – V. 7(2) – P. 97-104.

288. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995-1998 / C. Ayala, J.B. Croft, K.J. Greenlund [et al.] // Stroke. – 2002. – V. 33(5). – P. 1197-1201.

289. Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney / A. Mahindu, T. Koivisto, A. Ronkainen [et al.] // J Clin Neurosci. – 2008. – V. 15. – P. 617-621.

290. Size and Location of Ruptured Intracranial Aneurysms: A 5-Year Clinical Survey / J.J. Froelich, S. Neilson, J. Peters-Wilke [et al.] // *World Neurosurg.* – 2016. – V. 91. – P. 260-265.

291. Size and location of ruptured intracranial aneurysms: consecutive series of 1993 hospital-admitted patients / M. Korja, R. Kivisaari, B. Rezai Jahromi [et al.] // *J Neurosurg.* 2017. – V. 127(4). – P. 748-753.

292. Size and Location of Ruptured Intracranial Aneurysms: Consecutive Series of 415 Patients from a Prospective, Multicenter, Observational Study / Y. Zheng, B. Zhou, X. Wang [et al.] // *World Neurosurg.* – 2016. – V. 91. – P. 260-265.

293. Size is the Strongest Risk Factor for Intracranial Aneurysm Growth in the Eastern Finnish Population / J. Björkman, J. Frösen, O. Tähtinen [et al.] // *Neurosurgery.* – 2019. – V. 84(5). – P. 1098-1103.

294. Size, Aspect Ratio and Anatomic Location of Ruptured Intracranial Aneurysms: Consecutive Series of 415 Patients from a Prospective, Multicenter, Observational Study / Y. Zheng, B. Zhou, X. Wang [et al.] // *Cell Transplant.* – 2019. – V. 28(6). – P. 739-746.

295. Size, location, and multiplicity of ruptured intracranial aneurysms in the Hong Kong Chinese population with subarachnoid haemorrhage / H.P. Lai, K.M. Cheng, S.C. Yu [et al.] // *Hong Kong Med J.* – 2009. – V. 15. – P. 262-266.

296. Spontaneous intracerebral hemorrhage / A. I. Qureshi, S. Tuhim, J.P. Broderick [et al.] / Spontaneous intracerebral hemorrhage // *New England Journal of Medicine.* – 2001. – Vol. 344(19). – P. 1450-1460.

297. Steiner, T. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions / T. Steiner, J. Rosand, M. Diringer // *Stroke.* – 2006. – V. 37(1). – P. 256-262.

298. Stroke and acute myocardial infarction in the Swedish Sami population: incidence and mortality in relation to income and level of education / P. Sjölander, S. Hassler, U. Janlert // *Scand J Public Health.* – 2008. – V. 36(1). – P. 84-91.

299. Stroke genetics. Edited by Hugh Markus. First publish. New York: Oxford University Press Inc. – 2003. – 346 p.

300. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks / B. Kissela, A. Schneider, D. Kleindorfer [et al.] // Stroke. – 2004. – V. 35(2) – P. 426-431.

301. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage / J. Broderick, G.T. Talbot, E. Prenger [et al.] // J Child Neurol. – 1993. – V. 8(3). – P. 250-255.

302. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study / B.S. Jacobs, B. Boden-Albala, I.F. Lin, R.L. Sacco // Stroke. – 2002. – V. 33(12). – P. 2789-2793.

303. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study / R.L. Sacco, B. Boden-Albala, R. Gan [et al.] // Am J Epidemiol. – 1998. – V. 147(3). – P.259-268.

304. Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA Project. An ecological study of 18 populations / B. Stegmayr, K. Asplund, K. Kuulasmaa [et al.] // Stroke. – 1997. – V. 28(7) – P. 1364-1374.

305. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort / W.D. Rosamond, A.R. Folsom, L.E. Chambless [et al.] // Stroke. – 1999. – V.30(4). – P. 736-743.

306. Stroke Incidence by Major Pathological Type and Ischemic Subtypes in the Auckland Regional Community Stroke Studies: Changes Between 2002 and 2011 / R.V. Krishnamurthi, S. Barker-Collo, V. Parag [et al.] // Stroke. – 2018. – V. 49(1) – P. 3-10.

307. Stroke risk factors and outcomes among various Asian ethnic groups in Singapore / V.K. Sharma, G. Tsivgoulis, H.L. Teoh [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2012. – V. 21(4). – P. 299-304.

308. Stroke syndromes / Ed. J. Bogousslavsky, L. Caplan. Second edition. New York: Cambridge University Press, 2001. – 747 p.

309. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management / Ed. H. J. M. Barnett, J. P. Mohr, B. M. Stein, F. M. Yatsu. Second Edition. – New York: Churchill Livingstone», 1992. – 1270 p.

310. Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms: a comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms / K. Kataoka, M. Taneda, T. Asai [et al.] // Stroke. – 1999. – V. 30(7). – P. 1396-1401.

311. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study / W.T. Longstreth, L.M. Nelson, T.D. Koepsell [et al.] // Ann Intern Med. – 1994. – V. 121(3) – P. 168–173.

312. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study / D.L. Labovitz, A.X. Halim, B. Brent [et al.] // Neuroepidemiology. – 2006. – V. 26. – P. 147-150.

313. Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on arterial stiffness / O. Jr. Mayer, J. Filipovský, M. Pešta [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2008. – V. 22. – P. 111–118.

314. The Angiotensin II type 1 receptor 1166C polymorphism is associated with abdominal aortic aneurysm in three independent cohorts / T. G. Jones, A.R. Thompson, F.M. van Bockxmeer [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2008. – V. 28(4). – P. 764-770.

315. The case for family screening for intracranial aneurysms / N. Chalouhi, R. Chitale, P. Jabbour [et al.] // Neurosurgical Focus. – 2011. – V.31 (6) E8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22133176/> (дата обращения: 16.03.2016).

316. The East Asian Paradox: An Updated Position Statement on the Challenges to the Current Antithrombotic Strategy in Patients with Cardiovascular Disease / Kim H.K., Tantry U.S., Smith S.C.Jr., Jeong M.H., Park S.J., Kim M.H., Lim D.S., Shin E.S., Park D.W., Huo Y., Chen S.L., Bo Z., Goto S., Kimura T., Yasuda S., Chen W.J., Chan M., Aradi D., Geisler T., Gorog D.A., Sibbing D., Lip G.Y.H., Angiolillo D.J., Gurbel P.A., Jeong Y.H. // Thromb Haemost. – 2021. – V. 121(4). – P. 422-432. – doi: 10.1055/s-0040-1718729. Epub 2020 Nov 10.

317. The Epidemiological Characteristics of Stroke in Hunan Province, China / W. He, Y. Liu, J. Feng [et al.] // *Front Neurol.* – 2018. – V. 9: 583. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00583/full> (дата обращения: 17.01.2019).

318. The Expanding Realm of Endovascular Neurosurgery: Flow Diversion for Cerebral Aneurysm Management / C. Krishna, A. Sonig, S. K. Natarajan [et al.] // *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* – 2014. – V. 10(4). – P. 214-219.

319. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry / J. P. Mohr, L. R. Caplan, J. W. Melski [et al.] // *Neurology.* – 1978. – Vol. 28(8). – P. 754-762.

320. The impact of AMPD1 gene polymorphism on vascular function and inflammation in patients with coronary artery disease / D. Tousoulis, S. Kioufis, G. Siasos [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2014. – V. 172(3):e516–518. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508110/> (дата обращения: 15.09.2017).

321. The importance of cerebral aneurysms in childhood hemorrhagic stroke: a population-based study / L.C. Jordan, S.C. Johnston, Y.W. Wu [et al.] // *Stroke.* – 2009. – V. 40. – P. 400-405.

322. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage / M.L. Flaherty, B. Kissela, D. Woo [et al.] // *Neurology.* – 2007. – V. 68(2). – P. 116-121.

323. The influence of race on outcome following subarachnoid hemorrhage / B.E. Zacharia, B.T. Grobelny, R.J. Komotar [et al.] // *J Clin Neurosci.* – 2010. – V. 17(1). – P. 34-37.

324. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting / M. Wadelius, L.Y. Chen, J.D. Lindh [et al.] // *Blood.* – 2009. – V. 113. – P. 784-792.

325. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort / A. Morita, T. Kirino, K. Hashi [et al.]; UCAS Japan Investigators // *N Engl J Med.* – 2012. – V. 366. – P. 2474-2482.

326. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin / S.D. Fihn, C.M. Callahan, D.C. Martin [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1996. – V. 124. – P. 970-979.

327. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon / L. E. Visser, R. H. Schaik, M. M. Vliet [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 92. – P. 61-66.

328. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites / J.P. Broderick, T. Brott, T. Tomsick [et al.] // *N Engl J Med.* – 1992. – V. (11) 326. – P.733-736.

329. THSD1 (Thrombospondin Type 1 Domain Containing Protein 1) Mutation in the Pathogenesis of Intracranial Aneurysm and Subarachnoid Hemorrhage / T. Santiago-Sim, X. Fang, M.L. Hennessy [et al.] // *Stroke.* – 2016. – V. 47(12). –P. 3005-3013.

330. Total cholesterol and stroke mortality in middle-aged and elderly adults: A prospective cohort study / S.W. Yi, D.H. Shin, H. Kim [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – V. 270. – P. 211-217.

331. Tsai, C.-F. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations. A systematic review/ C.-F. Tsai, B. Thomas, C. Sudlow // *Neurology.* – 2013. – V. 81(3). – P. 264-272.

332. Tumor necrosis factor- α modulates cerebral aneurysm formation and rupture / R.M. Starke, D.M. Raper, D. Ding [et al.] // *Transl Stroke Res.* – 2014. – V. 5(2). – P. 269-277.

333. Uncertainty quantification of wall shear stress in intracranial aneurysms using a data-driven statistical model of systemic blood flow variability / A. Sarrami-Foroushani, T. Lassila, A. Gooya [et al.] // *J Biomech.* – 2016. – V. 49(16). – P. 3815-3823.

334. United Nations Populations Division, DESA. World Population Prospects: The 2006 Revision population ageing [Электронный ресурс] — URL:

http://www.un.org/esa/Population/publications/wpp2006/wpp2006_ageing.pdf. (дата обращения: 17.02.2019).

335. Variants of the elastin (ELN) gene and susceptibility to intracranial aneurysm: a synthesis of genetic association studies using a genetic model-free approach / K. Paterakis, S. Koutsias, C. Doxani [et al.] // *Int J Neurosci*. – 2016. – V. 14. – P. 1-6.

336. Vascular corrosion casts mirroring early morphological changes that lead to the formation of saccular cerebral aneurysm: an experimental study in rats / M.A. Jamous, S. Nagahiro, K.T. Kitazato [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2005. – V. 102(3). – P. 532-535.

337. VKORC1 haplotypes in five East-Asian populations and Indians / M.T. Lee, C.H. Chen, H.P. Chuang [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2009. – V. 10(10). – P. 1609-1616.

338. VKORC1 Pharmacogenomics Summary / R.P. Owen, L. Gong, H. Sagreiya [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2010. – V. 20(10). – P. 642-644.

339. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups / N.A. Limdi, M. Wadelius, L. Cavallari [et al.] // *Blood*. – 2010. – V. 115(18). – P. 3827-3834.

340. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage: volume, anticoagulation intensity and location / M. Ma, A. Meretoja, L. Churilov [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2013. – V. 332(1-2). – P. 75-79.

341. Weir, B. Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients / B. Weir, L. Disney, T. Karrison // *J Neurosurg*. – 2002. – V. 96(1). – P. 64-70.

342. Weir, B. The clinical problem of intracerebral hematoma // *Stroke*. – 1993. – V. 24(12): 93.

343. Weller R. Spontaneous intracerebral hemorrhage // In: “Greenfield's Neuropathology”. J. Adams, J. Corsellis, L. Duchon (Eds). – 4th ed. – John Wiley & Sons, 1984. – P. 208-235.

344. Xu, C. Aneurysmal and occlusive atherosclerosis of the human abdominal aorta / C. Xu, C.K. Zarins, S. Glagov // *Journal of Vascular Surgery*. – 2001. – V. 33(1). – P. 91-96.

345. Yaghi, S. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice / S. Yaghi, M.S. Elkind // *Stroke*. – 2015. – V. 46(11). – P. 3322-3328.

346. Yetkin, E. Dilating Vascular Diseases: Pathophysiology and Clinical Aspects / E. Yetkin, S. Ozturk // *Int J Vasc Med*. – 2018. – 9024278. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijvm/2018/9024278/> (дата обращения: 19.01.2019).

Список опубликованных по теме диссертации работ автора

347. Анализ данных компьютерной томографии при геморрагических формах инсульта / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, Е.Н. Фарафонова // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2007. – № 4. – С. 51-53.

348. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.) / Л.В. Стаховская, О.А. Клочихина, М.Д. Богатырева, **С.А. Чугунова** // *Consilium Medicum*. – 2016. – № 9. – С. 8-11.

349. Батырханова, М.К. Структура геморрагического инсульта на фоне гипокоагуляции / М.К. Батырханова, **Чугунова С.А.** // Региональный сосудистый центр: итоги и перспективы развития. Материалы III Республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2016. – С. 5-7.

350. Вклад генетических факторов в развитие артериальной гипертонии при разных типах инсульта у якутов / О.О. Фаворова, Т.Я. Николаева, **С.А. Чугунова**, М.Г. Парфенов, О.В. Кобылина, М.А. Судомоина, А.Б. Гехт, Е.И. Гусев // *Кардиологический вестник*. – 2007. – Т. 2, №1. – С. 22-26.

351. Возрастные аспекты заболеваемости инсультом в г.Якутске / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, О.А. Горохова, О.А. Клочихина, Л.В. Стаховская //

Материалы Международного конгресса, посвященного дню инсульта, под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, М.Ю. Мартынова, Москва, 2017. – С. 711.

352. Возрастные аспекты инсульта по данным Регионального сосудистого центра / Т.Я. Николаева, **С.А. Чугунова**, Б.В. Андреев, М.М. Нестерова // Региональный сосудистый центр: итоги и перспективы развития. Материалы III Республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2016. – С. 29-34.

353. Геморрагический инсульт: современное состояние проблемы и перспективы изучения / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, Е.Н. Фарафонова // Якутский медицинский журн. – 2007. – № 2 (18). – С. 60-63.

354. Гендерные особенности стенозирующих процессов брахиоцефальных артерий по данным ультразвукографического дуплексного сканирования / П.В. Кириллина, М.С. Ноенохова, **С.А. Чугунова** // Материалы республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2012. – С. 38-40.

355. Генетическая гетерогенность артериальной гипертензии, предшествующей развитию ишемического и геморрагического инсультов / М.Г. Парфенов, **С.А. Чугунова**, М.А. Судомоина, О.В. Кобылина, А.Б. Гехт, Е.И. Гусев, О.О. Фаворова // Молекулярная медицина. – 2008. – № 2. – С. 55-59.

356. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии при разных типах инсульта у якутов / Т.Я. Николаева, **С.А. Чугунова**, М.Г. Парфенов, О.В. Кобылина, М.А. Судомоина, А.Б. Гехт, Е.И. Гусев, О.О. Фаворова // Журн. неврологии и психиатрии. Прил. Материалы II Рос. Междунар. конгр. «Цереброваскулярная патология и инсульт», СПб, 2007. – С. 226.

357. Генетические механизмы аспиринорезистентности у пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта / Эверстова Т.Е.,

Николаева Т.Я., **Чугунова С.А.** // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 103-108.

358. Генетические факторы риска тромбофилии у пациентки с ишемическим инсультом молодого возраста (клиническое наблюдение) / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, А.В. Игнатъева, М.М. Попов // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 65-68.

359. Говорова, Т.Г. Некоторые аспекты тромболитической терапии ишемического инсульта в региональном сосудистом центре / Т.Г. Говорова, **С.А. Чугунова** // Региональный сосудистый центр: итоги и перспективы развития. Материалы III Республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2016. – С. 13-15.

360. Госпитальная структура и методы лечения геморрагического инсульта в Региональном сосудистом центре (Якутск) / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, И.С. Яхонтов, В.И. Константинов, Э.В. Тырышкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, Санкт-Петербург, 2019. – Том 119, №5. – С. 497.

361. Демографическая характеристика инсульта в Якутии (по данным регионального сосудистого центра) / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, М.В. Крылова, Ф.В. Герасимов // Материалы республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2012. – С. 109-112.

362. Диагностика и оказание помощи пациентам с разрывами церебральных аневризм, проживающих в отдаленной сельской местности / Воробьев Э.А., Дашьян В.Г., Саввина Н.В., **Чугунова С.А.**, Яхонтов И.С., Макиевский М.Ю.,

Сотников В.А. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2022, №11. – С. 907-915.

363. Динамика заболеваемости и смертности от инсульта в Республике Саха (Якутия) за 2010-2013 годы / Т.Я. Николаева, **С.А. Чугунова**, З.М. Кузьмина // В сборнике: Экология и здоровье человека на Севере. Сборник научных трудов V Конгресса с международным участием. Под редакцией П.Г. Петровой, Н.В. Саввиной, 2014. – С. 642-645.

364. Заболеваемость и летальность от инсульта в Республике Саха (Якутия) / Т.Я. Николаева, **С.А. Чугунова**, З.М. Кузьмина // Актуальные вопросы клинической неврологии. Сборник к 70-летию неврологической службы РС(Я) под ред. Т.Я.Николаевой, Э.Э. Конниковой, Якутск, 2013. – С. 25-29.

365. Клинико-статистический анализ инсульта (по данным Регионального сосудистого центра, Якутск) / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, М.В. Крылова, Ф.В. Герасимов // Актуальные вопросы клинической неврологии. Сборник к 70-летию неврологической службы РС(Я) под ред. Т.Я.Николаевой, Э.Э. Конниковой, Якутск, 2013. – С. 44-48.

366. Клинико-эпидемиологические исследования инсульта в Республике Саха (Якутия) / Т.Я. Николаева, **С.А. Чугунова**, З.М. Кузьмина // Материалы республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2012. – С. 72-74.

367. Клинические особенности венозных церебральных тромбозов / А.В. Игнатьева, **С.А. Чугунова**, Э.В. Тырышкина, О.А. Горохова // Материалы Международного конгресса, посвященного дню инсульта, под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, М.Ю. Мартынова, Москва, 2017. – С. 530.

368. Клинические особенности венозных церебральных тромбозов / А.В. Игнатьева, **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, А.С. Матвеев, Э.В. Тырышкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Материалы XI

Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, Санкт-Петербург, 2019. – Том 119, № 5. – С. 411-412.

369. Клиническое наблюдение эндоваскулярного лечения артериальной аневризмы в остром периоде субарахноидального кровоизлияния / **С.А. Чугунова**, М.Е. Винокуров, Т.Я. Николаева, В.И. Константинов // Материалы II республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2014. – С.88-94.

370. Максимова, М.Ю. Основные факторы риска внутримозговых кровоизлияний (по данным территориально-популяционного регистра инсульта) / М.Ю. Максимова, **С.А. Чугунова** // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2024. – № 18(1). – С. 5–11.

371. Маршрутизация медицинской эвакуации пациентов с разрывами церебральных аневризм из отдаленной труднодоступной сельской местности / Э.А. Воробьев, В.Г. Дашьян, Н.В. Саввина, **С.А. Чугунова**, И.С. Яхонтов, М.Ю. Макиевский // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2022. – № 30(4). – С. 656-665.

372. Николаева, Т.Я. Госпитальная летальность при геморрагическом инсульте / Т.Я. Николаева, **С.А. Чугунова** // Труды Национального конгр. «Неотложные состояния в неврологии» под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова, Москва, 2009. – С. 320.

373. Новые методы лечения инсульта в Региональном сосудистом центре, Якутск / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, Б.В. Андреев, М.М. Нестерова, И.С. Яхонтов, В.И. Константинов, Л.А. Кларов, А.Н. Слепцов // Региональный сосудистый центр: итоги и перспективы развития. Материалы III Республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2016. – С. 49-53.

374. Опыт применения внутривенной тромболитической терапии ишемического инсульта в первичном сосудистом отделении с обширной зоной ответственности / **С.А. Чугунова**, А.А. Габышева, М.М. Лаптева // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова», серия «Медицинские науки», 2021. – № 1 (22). – С. 24-32.

375. Особенности эпидемиологических показателей инсульта в г.Якутске (по данным территориально-популяционного регистра) / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, О.А. Ключихина, Л.В. Стаховская // Материалы Международного конгресса, посвященного дню инсульта, под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, М.Ю. Мартынова, Москва, 2017. – С. 712.

376. Патент на изобретение № 2627643 Федеральной службы по интеллектуальной собственности “Способ прогнозирования риска субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга у лиц азиатской расы” / **С.А. Чугунова**, О.О. Фаворова, С.И. Софронова, С.И. Софронова, Н.Р. Максимова, Т.Я. Николаева, М.И. Томский, А.Л. Данилова, Х.А. Куртанов // Патент ФИПС. - Москва, опубликовано: 09.08.2017. Бюллетень ФИПС, №22.

377. Первые результаты работы регионального сосудистого центра в Республике Саха (Якутия) / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, З.М. Кузьмина // Материалы Российской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение», Иркутск, 2011. – С. 37-38.

378. Полиморфизм генов аполипопротеина Е, бета-фибриногена и химазы у якутов с геморрагическим и ишемическим инсультами / **С.А. Степанова**, Т.Я. Николаева, М.Г. Парфенов, М.А. Судомоина, А.Н. Ноговицина, А.Б. Гехт, Е.И. Гусев, О.О. Фаворова // Якутский медицинский журнал. –2005. – №1(9), Прил. №1. – С. 66-67.

379. Полиморфизм некоторых генов системы гемостаза и геморрагический инсульт у якутов / **С.А. Чугунова**, М.А. Судомоина, Т.Я. Николаева, М.Г.

Парфенов, О.Ю. Макарычева, А.Б. Гехт, О.О. Фаворова // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 2 (26). – С. 105-107.

380. Полиморфизмы генов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на чувствительность к антикоагулянтной терапии, у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, А.Л. Данилова, Х.А. Куртанов, Н.Р. Максимова, С.И. Софронова // Якутский медицинский журнал. – 2014. – № 2 (46). – С. 64-67.

381. Предикторы аспиринорезистентности у пациентов с ишемическим инсультом / Т.Е. Эверстова, Т.Я. Николаева, **С.А. Чугунова** // Забайкальский медицинский вестник. – 2022. – № 2. – С. 24-33.

382. Предикторы летального исхода при геморрагическом инсульте / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева // Материалы межрегион. науч.-практ. конф. «Сердечно-сосудистая патология в арктическом регионе России. Фундаментальные и прикладные аспекты», Якутск, 2008. – С.101-103.

383. Результаты внедрения новых методов лечения инсульта в региональном сосудистом центре Якутии за десятилетний период / **С.А. Чугунова**, Е.В. Им, С.Ф. Шарина, И.С. Яхонтов, В.В. Дохунаев, Т.С. Егорова // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова», серия «Медицинские науки», 2021. – № 1 (22). – С. 76-85.

384. Результаты регистра инсульта в Якутске / Н.Н. Третьякова, Т.Я. Николаева, Н.Г. Чупрова, **С.А. Чугунова**, З.М. Кузьмина // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. спецвыпуск Инсульт. Материалы II Рос. Междунар. конгр. «Цереброваскулярная патология и инсульт», СПб. – 2007. – С. 211-212.

385. Результаты тромболитической терапии ишемического инсульта (по данным Регионального сосудистого центра, Якутск) / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, Н.Г. Чупрова, Т.Г. Говорова // Материалы II республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи

больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2014. – С. 80-87.

386. Результаты хирургического лечения пациентов с церебральными аневризмами в остром периоде кровоизлияния, транспортированных на значительное расстояние / Э.А. Воробьев, В.Г. Дашьян, Н.В. Саввина, М.Ю. Макиевский, **С.А. Чугунова**, И.С. Яхонтов, Ф.В. Герасимов, С.И. Ефремов // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – № 10(2). – С. 276-284.

387. Результаты эндоваскулярного лечения разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга (по данным Регионального сосудистого центра, Якутск) / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, В.И. Константинов, А.П. Семенова. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», 2014. – Том 114, № 8. – С. 309-310.

388. Системная тромболитическая терапия ишемического инсульта. Клиническое наблюдение по данным Регионального сосудистого центра (Якутск) / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, А.А. Яковлев, А.Н. Чемезов // Якутский медицинский журнал. – 2013. – С.119-121.

389. Сравнительный анализ показателей системной гемодинамики при пассивной вертикализации у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом / **С.А. Чугунова**, Л. П. Никифорова, Т. Я. Николаева // Избранные вопросы нейрореабилитации. Материалы X Международного конгресса «Нейрореабилитация – 2018», 2018 г. – С. 222-224.

390. Сравнительный анализ функциональных исходов локомоторной терапии у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, Н.И. Федотова, Т.Е. Эверстова, А.И. Емельянова, С.В. Оленова // Материалы II республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2014. – С. 73-79.

391. Употребление наркотиков как одна из причин развития ишемического инсульта в молодом возрасте / Т.Я. Николаева, А.Н. Макарова, **С.А. Чугунова** // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора А.А. Корнилова, Якутск, 2013. – С. 76-80.

392. Факторы риска ишемического кардиоэмболического инсульта в Якутии / **С.А. Чугунова**, Т.Е. Эверстова, Т.Я. Николаева // Вестник Северо-Восточного федерального университета, серия «Медицинские науки». – 2019. – №1 (14). – С. 51-55.

393. Характеристика внутримозговых гематом, ассоциированных с антикоагулянтной терапией / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, Т.С. Егорова // Якутский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С.63-66.

394. Цереброкардиальный синдром в остром периоде субарахноидального кровоизлияния: электрокардиографические аспекты (по данным регионального сосудистого центра) / А.Н. Слепцов, **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, Е.С. Кылбанова // Материалы II республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2014. – С. 53-58.

395. **Чугунова, С.А.** Анализ ассоциации показателей липидного спектра с риском аневризматического субарахноидального кровоизлияния / С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 2. – С. 112-118.

396. **Чугунова, С.А.** Геморрагическая трансформация инфаркта мозга при тромболитической терапии (по данным Регионального сосудистого центра, Якутск) / С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева // Актуальные вопросы клинической неврологии. Сборник к 70-летию неврологической службы РС(Я) под. ред. Т.Я. Николаевой, Э.Э. Конниковой, Якутск, 2013. – С. 58-56.

397. **Чугунова, С.А.** Госпитальная структура острых нарушений мозгового кровообращения по геморрагическому типу в Якутии / С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева // Материалы республиканской конференции «Медико-социальная

экспертиза и реабилитация при сердечно-сосудистой патологии в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2011. – С.67-70.

398. **Чугунова, С.А.** Клинико-генетическая характеристика спонтанных внутримозговых кровоизлияний в Республике Саха (Якутия): автореф. дисс. ... к.м.н. / Чугунова Саргылана Афанасьевна. – Иркутск, 2010. – 25 с.

399. **Чугунова, С.А.** Модифицируемые факторы риска спонтанных внутримозговых кровоизлияний в Якутии / С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева // Материалы республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)», Якутск, 2012. – С. 104-109.

400. **Чугунова, С.А.** Особенности клинической картины геморрагического инсульта в сочетании с инфарктом миокарда / С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева // Тезисы Конгресса “Кардионеврология”, Москва, 2018. – С. 215.

401. **Чугунова, С.А.** Распространенность корригируемых факторов риска у пациентов с инсультом в различных этнических группах / С.А. Чугунова, М.Ю. Максимова // Нервные болезни. – 2023, № 4. – С.12-17.

402. **Чугунова, С.А.** Структура геморрагических форм острых нарушений мозгового кровообращения в различных этнических группах / С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева // Мат. межрегион. науч.-практ. конф. «Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения неврологических заболеваний на Севере», 2008, Якутск. – С. 38-40.

403. **Чугунова, С.А.** Факторы риска внутримозговых кровоизлияний / С.А. Чугунова // Актуальные вопросы клинической неврологии. Сборник к 70-летию неврологической службы РС(Я) под. ред. Т.Я. Николаевой, Э.Э. Конниковой, Якутск, 2013. – С. 49-57.

404. **Чугунова, С.А.** Факторы риска развития и разрыва церебральных аневризм / С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева // Якутский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 98-102.

405. **Чугунова, С.А.** Этнические особенности локализации аневризм сосудов головного мозга / С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева // *Материалы Международного конгресса, посвященного дню инсульта*, под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, М.Ю. Мартынова, Москва, 2017. – С. 710.

406. **Чугунова, С.А.** Этнические особенности локализации аневризм сосудов головного мозга / С.А. Чугунова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2019. – Том 11, № 2. – С. 60-64.

407. Эверстова, Т.Е. Исходы лечения ишемического и геморрагического церебрального инсульта с применением локомоторной терапии / Т.Е. Эверстова, **С.А. Чугунова** // *Сборник VI Конгресса с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере»*, Якутск, 2016. – С. 651-655.

408. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, З.М. Кузьмина, Т.С. Егорова, О.А. Ключихина, Л.В. Стаховская // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2017. – № 3. – С. 80-85.

409. Этнические особенности носительства сочетаний генотипов CYP2C9 и VKORC1 среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом / Т.Я. Николаева, Т.Е. Эверстова, **С.А. Чугунова**, Я.В. Чертовских, Н.В. Попова // *Consilium Medicum* – 2020. – Т. 22, № 2. – С.9-12.

410. Этнические особенности структуры инсульта в Якутии (по данным Регионального сосудистого центра) / **С.А. Чугунова**, Т.Я. Николаева, З.М. Кузьмина, Н.Е. Егорова // *Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение»*, Самара, 2012. – С. 24-25.

411. **Chugunova, S.A.** The ethnic differences of stroke in Yakutia / S.A. Chugunova, T.Ya. Nikolaeva // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2013. – Vol. 72, supplement 1. – P. 321-324.

412. **Chugunova, S.A.** Characteristics of ruptured cerebral aneurisms location in different racial groups in Yakutia / S.A. Chugunova, T.Ya. Nikolaeva // *Cerebrovasc Dis.*

Abstract book European Stroke Conference, Venice, 2016, Vol. 41(suppl 1): 1–2. – P. 130.

413. **Chugunova, S.A.** Stroke modified risk factors in the multiethnic population of Yakutia / Chugunova, S.A. // European Stroke Journal. ESOC Abstracts Supplement 2019 – 2019. – Vol. 4(1S). – P. 634.

414. Contribution of cerebral vascular anomalies in hemorrhagic stroke structure in different racial groups of Yakutia / **S.A. Chugunova**, T.Ya. Nikolaeva, A. Semenov // Wiadomosci Lekarskie. – 2015. – № 68(4). – P.604-607.

415. Egorova, A. The mortality rate of the working age population in the Republic of Sakha (Yakutia) as a result of the social hygiene factors / A. Egorova, **S. Chugunova** // International Journal of Circumpolar Health. – 2013. – Vol. 72. – P. 1017.

П Р И Л О Ж Е Н И Я

Приложение 1

Шкала комы Глазго GLASGOW COMA SCALE [6]

Параметры	Баллы	Детализация
Открывание глаз		
нет	1	не открывает глаза ни на какие раздражения, даже на боль при давлении на супраорбитальную область
на боль	2	болевые раздражения грудины, конечностей, супраорбитальной области
на речь	3	не обязательно на команды
спонтанное	4	глаза открывает, не обязательно сознательно
Двигательные реакции		
нет	1	нет никаких двигательных реакций на болевые раздражители
разгибательные	2	конечности остаются "вялыми"
патологические сгибательные	3	децеребрационная ригидность: плечо приведено и ротировано кнутри, предплечье пронировано; декортикация: рука согнута и приведена
отдергивание	4	В ответ на болевое раздражение рука отдергивается, плечо отводится
локализация боли	5	В ответ на болевое раздражение в области груди или в суборбитальной области рука тянется, чтобы убрать источник боли
выполнение команд	6	Выполняет простые команды
Речевые реакции		
нет	1	никаких речевых звуков ни на какие раздражения
нечленораздельные	2	непонятные нечленораздельные звуки в ответ на раздражение и(или) спонтанные
неадекватные	3	отдельные слова в ответ на раздражение, стимуляцию или спонтанно
спутанные	4	доступен речевому контакту, но речь спутанна
ориентированные	5	ориентация в месте, времени, собственной личности

Шкала инсульта Национального института здоровья
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) STROKE SCALE [6]

Признак	Балл	Описание
Сознание: уровень бодрствования	0	Ясное;
	1	Оглушение (заторможен, сонлив, но реагирует даже на незначительный стимул -команду, вопрос);
	2	Сопор (требует повторной, сильной или болезненной стимуляции для того, чтобы совершить движение или стать на время доступным контакту);
	3	Кома (речевому контакту недоступен, отвечает на раздражения лишь рефлекторными двигательными или вегетативными реакциями)
Сознание: ответы на вопросы (назвать месяц года и свой возраст)	0	Правильные ответы на оба вопроса;
	1	Правильный ответ на один вопрос;
	2	Неправильные ответы на оба вопроса;
Сознание: выполнение инструкций (открыть и закрыть глаза, сжать пальцы в кулак и разжать их)	0	Выполняет обе команды правильно;
	1	Выполняет одну команду правильно;
	2	Обе команды выполняет неправильно
Движения глазных яблок	0	Норма;
	1	Частичный паралич взора (но нет фиксированной девиации взора);
	2	Фиксированная девиация глазных яблок
Поля зрения	0	Нет нарушений;
	1	Частичная гемианопсия;
	2	Полная гемианопсия;
	3	Билатеральная гемианопсия
Паралич лицевой мускулатуры	0	Нет;
	1	Легкий;
	2	Умеренно выраженный;
	3	Полный

<p>Движения в руке на стороне пареза (удержать в течение 10 сек в положении сгибания 90° в плечевом суставе, если больной сидит, и в положении сгибания 45°, если больной лежит)</p>	<p>0 1 2 3 4</p>	<p>Рука не опускается; Вначале удерживает в заданном положении, затем рука начинает опускаться; Рука сразу падает, но больной несколько удерживает ее против силы тяжести; Рука сразу падает, больной не может преодолеть силу тяжести; Нет активных движений</p>
<p>Движения в противоположной руке (стволовой инсульт)</p>	<p>0 1 2 3 4</p>	<p>Рука не опускается; Вначале удерживает в заданном положении, затем рука начинает опускаться; Рука сразу падает, но больной несколько удерживает ее против силы тяжести; Рука сразу падает, больной не может преодолеть силу тяжести; Нет активных движений</p>
<p>Движения в ноге на стороне пареза (в положении лежа удержать в течение 5 сек ногу, поднятую (согнутую в тазобедренном суставе) под углом 30°)</p>	<p>0 1 2 3 4</p>	<p>Нога не опускается в течение 5 сек; Вначале удерживает в заданном положении, затем нога начинает опускаться; Нога сразу падает, но больной несколько удерживает ее против силы тяжести; Нога сразу падает, больной не может преодолеть силу тяжести; Нет активных движений</p>
<p>Движения в противоположной ноге (стволовой инсульт)</p>	<p>0 1 2 3 4</p>	<p>Нога не опускается в течение 5 сек; Вначале удерживает в заданном положении, затем нога начинает опускаться; Нога сразу падает, но больной несколько удерживает ее против силы тяжести; Нога сразу падает, больной не может преодолеть силу тяжести; Нет активных движений</p>
<p>Атаксия в конечностях</p>	<p>0 1</p>	<p>Нет; Имеется или в верхней, или в нижней конечности;</p>

(атаксия оценивается в баллах лишь в том случае, когда она непропорциональна степени пареза; при полном параличе кодируется “Н”)	2	Имеется и в верхней, и в нижней конечности
Чувствительность (учитываются только нарушения по гемитипу)	0 1 2	Норма; Незначительно снижена; Значительно снижена
Неглект	0 1 2	Нет; Частичный; Полный
Дизартрия	0 1 2	Нормальная артикуляция; Легкая или умеренная дизартрия; Невнятная речь
Афазия	0 1 2 3	Нет; Легкая или умеренная афазия; Выраженная афазия; Тотальная афазия

Шкала Рэнкина
RANKIN SCALE [6]

0	Нет симптомов
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; способен выполнять все обычные повседневные обязанности
2	Легкое нарушение жизнедеятельности, не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи
3	Умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит без посторонней помощи
4	Выраженное нарушение жизнедеятельности; не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи
5	Грубое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи медицинского персонала

Индекс мобильности Ривермид
RIVERMEAD MOBILITY INDEX [28]

балл	Навык	Вопрос
1	Повороты в кровати	Можете ли Вы повернуться со спины на бок без посторонней помощи?
2	Переход из положения лежа в положение сидя	Можете ли Вы из положения лежа самостоятельно сесть на край постели?
3	Удержание равновесия в положении сидя	Можете ли Вы сидеть на краю постели без поддержки в течение 10 секунд?
4	Переход из положения сидя в положение стоя	Можете ли встать (с любого стула) менее чем за 15 секунд и удерживаться в положении стоя около стула 15 секунд (с помощью рук или, если потребуется, с помощью вспомогательных средств)?
5	Стояние без поддержки	Наблюдает как пациент без опоры простоит 10 секунд
6	Перемещение	Можете ли Вы переместиться с постели на стул и обратно без какой-либо помощи?
7	Ходьба по комнате, в том числе с помощью вспомогательных средств, если это необходимо	Можете ли Вы пройти 10 метров, используя при необходимости вспомогательные средства, но без помощи постороннего лица?
8	Подъем по лестнице	Можете ли Вы подняться по лестнице на один пролет без посторонней помощи?
9	Ходьба за пределами квартиры (по ровной поверхности)	Можете ли Вы ходить за пределами квартиры, по тротуару, без посторонней помощи?
10	Ходьба по комнате без применения вспомогательных средств	Можете ли Вы пройти 10 метров в пределах квартиры без костыля, ортеза и без помощи другого лица?
11	Поднятие предметов с пола	Если Вы уронили что-то на пол, можете ли Вы пройти 5 метров, поднять предмет, который Вы уронили, и вернуться обратно?
12	Ходьба за пределами квартиры (по неровной поверхности)	Можете ли Вы без посторонней помощи ходить за пределами квартиры по неровной поверхности (трава, гравий, снег и т.п.)

13	Прием ванны	Можете ли Вы войти в ванну (душевую кабину) и выйти из нее без присмотра, вымыться самостоятельно
14	Подъем и спуск на 4 ступени	Можете ли Вы подняться на 4 ступени и спуститься обратно, не опираясь на перила, но при необходимости используя вспомогательные средства?
15	Бег	Можете ли пробежать 10 метров не прихрамывая за 4 секунды (допускается быстрая ходьба)

Приложение 5

Шкала CHA₂DS₂-VASc [28]

Факторы риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность дисфункция левого желудочка (ФВ менее 40%)	1
Артериальная гипертония	1
Возраст 75 лет и старше	2
Сахарный диабет	1
Инсульт / ТИА / тромбэмболия	2
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, бляшки в аорте)	1
Возраст 65–74 лет	1
Женский пол	1

Шкала HAS-BLED риска кровотечений [28]

Характеристика		баллы
H	Артериальная гипертензия (САД >160 мм рт. ст.)	1
A	Нарушенная функция почек (1) и печени (1): хронический диализ; трансплантация почки или сывороточный креатинин > 200 мкмоль /л; цирроз печени или билирубин > 2 норм в сочетании с повышением АЛТ/АСТ/ЩФ > 3 норм	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение, включая геморрагические диатезы, анемию	1
L	Лабильное МНО < 60% измерения в пределах “терапевтического окна” либо частые высокие показатели МНО	1
E	Пожилой возраст (> 65 лет)	1
D	Лекарства (1) – одновременный прием антитромбоцитарных средств, НПВП или алкоголь (1)	1 или 2

Модифицированная шкала оценки тяжести больных в остром периоде САК
Шкала Hunt-Hess [28]

Степень тяжести	Критерии
I	Отсутствие выраженной неврологической симптоматики (легкая головная боль, незначительная оболочечная симптоматика)
II	Выраженная головная боль и оболочечная симптоматика без очаговых неврологических симптомов
III	Поверхностные нарушения сознания (сомнолентность, спутанность) при минимальной очаговой неврологической симптоматике
IV	Глубокое оглушение, умеренная или выраженная очаговая неврологическая симптоматика
V	Глубокая кома, децеребрационная симптоматика

Приложение 8

Шкала базальных субарахноидальных кровоизлияний (С.М. Fischer) [28]

Степень по Fischer	Количество крови по КТ
1	Кровь в субарахноидальном пространстве не определяется
2	Диффузная кровь с толщиной < 1 мм
3	Локальный сгусток и/или диффузная кровь с толщиной > 1 мм
4	Внутри мозговые или внутрижелудочковые сгустки с диффузным САК или без него

Приложение 9

Классификация уровней артериального давления (АД) (мм рт. ст.)
у лиц старше 18 лет *

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80 - 84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1-й степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2-й степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и	< 90

*Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016

Модифицированные Бостонские критерии диагностики церебральной амилоидной ангиопатии (2018) [14]

<p>Определенная церебральная амилоидная ангиопатия</p>	<p>Полное посмертное исследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> - долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния - тяжелая ЦАА с васкулопатией - отсутствие других диагностических очагов -
<p>Вероятная церебральная амилоидная ангиопатия с поддерживающей патологией</p>	<p>Клинические данные и патологическая ткань (эвакуированная гематома или корковая биопсия):</p> <ul style="list-style-type: none"> - долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния (включая внутримозговые кровоизлияния, церебральные микрокровоизлияния, корковый поверхностный гемосидероз) - некоторая степень ЦАА в образцах - отсутствие других диагностических очагов -
<p>Вероятная церебральная амилоидная ангиопатия</p>	<p>Клинические данные и МРТ или КТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - множественные кровоизлияния (внутримозговые кровоизлияния, церебральные микрокровоизлияния), ограниченные долями мозга, корковыми или корково-подкорковыми зонами (допускаются мозжечковые кровоизлияния), или единичные долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния и корковый поверхностный гемосидероз (фокальный или диссеминированный) - возраст ≥ 55 лет - отсутствие других причин кровоизлияний*
<p>Возможная церебральная амилоидная ангиопатия</p>	<p>Клинические данные и МРТ или КТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - единичные долевые, корковые, корково-подкорковые внутримозговые кровоизлияния, церебральные микрокровоизлияния или корковый поверхностный гемосидероз (фокальный или диссеминированный) - возраст ≥ 55 лет - отсутствие других причин кровоизлияний
<p>* – черепно-мозговая травма, геморрагическая трансформация ишемического инсульта, артериовенозная мальформация, опухоль, прием варфарина при МНО >3, васкулит</p>	

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ДНК В БАНК ДНК

1. Я, нижеподписавшийся (аяся) _____
Согласен(а) сдать кровь на выделение ДНК-пробы в необходимых
диагностических целях и в банк ДНК для использования в молекулярно-
генетических исследованиях, направленных на изучение генетической структуры
популяций народов РС(Я) и разработку мероприятий по улучшению качества
здоровья населения РС(Я).

Подпись:

Дата:

2. Отдел молекулярной генетики МГК ПЦ РБ№1 НЦМ удостоверяет, что:
- ДНК будет храниться в банке ДНК в течение 10 лет со времени выделения образца
 - ДНК не будет использоваться в диагностических целях без личного согласия пациента
 - При направлении пациента в другие медицинские учреждения для ДНК-диагностики в течение вышеуказанного срока, образец ДНК выдается пациенту (или его родственникам с согласия пациента)
 - При желании пациента ДНК может использоваться для установления родственных отношений
 - В научно-исследовательских работах ДНК будет исследоваться анонимно

Подпись врача-лаборанта:

Подпись врача-генетика:

АНКЕТА

ФИО _____
Национальность _____
Место рождения (улус, село) _____
Домашний адрес _____
ФИО отца _____
Национальность _____
Место рождения (улус, село) _____
Место проживания _____
ФИО матери _____
Национальность _____
Место рождения _____
Место проживания _____
ФИО дедушки со стороны отца _____
Национальность _____ Дата рождения _____
Место рождения (улус, село) _____
ФИО бабушки со стороны отца _____
Национальность _____ Дата рождения _____
Место рождения (улус, село) _____
Место проживания _____
Место проживания _____
ФИО дедушки со стороны матери _____
Национальность _____ Дата рождения _____
Место рождения (улус, село) _____
Место проживания _____
ФИО бабушки со стороны матери _____
Национальность _____ Дата рождения _____
Место рождения (улус, село) _____
Место проживания _____

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония.
АД	– артериальное давление.
БА	– базилярная артерия.
ВББ	– вертебро-базилярный бассейн.
ВЖК	– внутрижелудочковое кровоизлияние.
ВМК	– внутримозговое кровоизлияние.
ВСА	– внутренняя сонная артерия.
ВЧД	– внутричерепное давление.
ГИ	– геморрагический инсульт.
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка.
ГТ	– геморрагическая трансформация.
ДИ	– доверительный интервал.
ЗА	– злоупотребление алкоголем.
ЗМА	– задняя мозговая артерия.
ЗсоА	– задняя соединительная артерия.
ИБС	– ишемическая болезнь сердца.
ИИ	– ишемический инсульт.
ИМ	– инфаркт миокарда.
ИМТ	– индекс массы тела.
КТ	– компьютерная томография.
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности.
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности.
МРТ	– магнитно-резонансная томография.
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения.
ООГ	– острая окклюзионная гидроцефалия.
ОШ	– отношение шансов.
ОХС	– общий холестерин.
ПА	– позвоночная артерия.

- ПДФФ – полиморфизм длины рестрикционных фрагментов.
- ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения.
- РСЦ – региональный сосудистый центр.
- ПМА – передняя мозговая артерия.
- ПсоА – передняя соединительная артерия.
- ПЦР – полимеразная цепная реакция.
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.
- САК – субарахноидальное кровоизлияние.
- СД – сахарный диабет.
- СМА – средняя мозговая артерия.
- СПК – субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние.
- СПОН – синдром полиорганной недостаточности.
- ТИА – транзиторная ишемическая атака.
- ТГ – триглицериды.
- УЗИ – ультразвуковое исследование.
- ФП – фибрилляция предсердий.
- ФР – фактор риска.
- ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания.
- ЭКГ – электрокардиограмма.
- ЭЭГ – электроэнцефалография.
- АСЕ – ангиотензин-превращающий фермент (angiotensin converting enzyme).
- AGT – ангиотензиноген (angiotensinogen).
- AGTR1 – рецептор ангиотензина 1 типа (angiotensin receptor type 1).
- AMPD1 – аденозинмонофосфат-дезаминаза 1 (adenosine monophosphate deaminase).
- АПОЕ – аполипопротеин Е (apolipoprotein).
- ВІ – индекс Бартел (Bartel index).

- САА – церебральная амилоидная ангиопатия (cerebral amyloid angiopathy)
- CI – доверительный интервал (confidence interval).
- СМА – химаса (chymase).
- FGB – фибриноген (fibrinogen).
- LPL – липопротеинлипаза (lipoprotein lipase).
- MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза (methylenetetrahydrofolate reductase).
- NIHSS – шкала Инсульта Американского Национального института здоровья.
- RR – относительный риск (relative risk).
- OR – отношение шансов (odd ratio).
- SELP – селектин Р (selectin P).
- SNPs – однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms).