

*На правах рукописи*

**ЧУГУНОВА САРГЫЛАНА АФАНАСЬЕВНА**

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

3.1.24. Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва - 2024

**Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»**

**Научный консультант:**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Максимова Марина Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Соловьева Элла Юрьевна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующая научно-исследовательской лабораторией биомедицинских исследований в неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Машин Виктор Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»;

**Щепанкевич Лариса Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

П.И. Кузнецова

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## 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.И. 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 гипертония (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 климатогеографических 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. Sağançlı 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 персонифицированной 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. Hemphill 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.

**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 инульту. 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» (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).

**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.

### **Соответствие паспорту научных специальностей**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с шифром 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Характеристика клинического материала**

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 аневризмы головного мозга; 43 пациента с ГИ, обусловленными разрывом артериовенозных мальформаций, кавернозных ангиом, болезнью мойя-мойя; 88 пациентов с ГИ другой этиологии. Диагноз ГИ был подтвержден клиническими данными, лабораторно-инструментальными исследованиями, нейровизуализационными исследованиями (КТ и/или МРТ головного мозга) и/или патологоанатомическими исследованиями.

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

3. 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.

4. 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 случаев инсульта, в том числе 590 ГИ (442 случая ВМК и 148 случаев САК), 1718 случаев ИИ, 6 случаев НИ.

– Исследование модифицируемых факторов риска инсульта проведено в группе из 1283 пациентов с первичным инсультом, 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.

– 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.

– Для изучения клинических особенностей ГИ проведено исследование с применением метода госпитального регистра. В группу исследования включались все последовательно госпитализированные в период 2014-2018 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: внутричерепные 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 вследствие АГ и/или церебральной амилоидной ангиопатии, 446 пациентов с САК при разрыве артериальных аневризм головного мозга, 43 пациента с ГИ, обусловленными разрывом артерио-венозных 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, клинических данных, данных нейровизуализационных и лабораторно-инструментальных методов обследования.

– 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 при разрыве артериальных аневризм 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.

– 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, в том числе 8 пациентов с ВМК, 119 пациентов с кардиоэмболическим ИИ. Сравнительный анализ проведен между двумя группами: 68 пациентов азиатской расы и 59 пациентов европеоидной расы.

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 предрасположенности к САК были отобраны неродственные лица якутской этнической принадлежности, у которых этническая принадлежность по материнской и отцовской линии учитывалась до третьего поколения.

### Методы исследования

В исследовании были применены эпидемиологические, клинические, инструментальные, молекулярно-генетические методы, статистический анализ полученных результатов (табл. 1).

Таблица 1

Методы исследования

Методы исследования		Объем, n
Клинический метод	Неврологический осмотр, общеклиническое обследование	4193 человек
Эпидемиологический метод	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 артерий, сердца	3450 человек
Молекулярно-генетические методы	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, критерий $\chi^2$ , 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



## 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) 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. Учитывались случаи ОНМК, соответствующие кодам I60.0-I60.4; I61.0-I61.4; I63.0-I61.4, I64 (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. К первичному инсульту относились впервые в жизни возникшие случаи инсульта. К повторному инсульту относились 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. К смертельным случаям относились инсульты, закончившиеся 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 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. Для получения стандартизованных по возрасту эпидемиологических показателей применялся метод прямой стандартизации по Европейскому стандарту.

### Клинические методы

Неврологический осмотр в динамике проводился с использованием международных шкал: Glasgow Coma Scale, шкала National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), шкала Hunt-Hess. Степень неврологического дефицита пациентов в конце острого периода инсульта оценивали в баллах по модифицированной шкале Рэнкин (mRS) и индексу мобильности Ривермид. Пациентам проводились общеклиническое обследование, консультации кардиолога, окулиста, по показаниям консультации эндокринолога, терапевта и других специалистов.

### Инструментально-лабораторные методы

Компьютерная томография (КТ) головного мозга проводилась на 64-срезовом мультиспиральном томографе Siemens SOMATOM Definition AS. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась на аппарате Magnetom Espree фирмы Siemens, с напряженностью 1,5 Тесла. Данные нейровизуализационных исследований изучались и протоколировались врачом-рентгенологом. Цифровая субтракционная ангиография проводилась на ангиографическом комплексе Innova 3100 GE.

Дуплексное исследование проводилось на ультразвуковом сканере AcusonS 2000 (SiemensAG, Германия). Транскраниальное дуплексное сканирование и доплерография сосудов проводились на портативном сканере Vivid q. Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате HITACHI Avius. Пациентам также проводилось исследование коагулологических показателей крови, общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, липидограмма, электрокардиограмма.

### 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». 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 проведению 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 (ООО «Компания Хеликон», Москва).

Для молекулярно-генетического исследования фармакогенетических факторов риска геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии 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).

#### 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 использованы критерии 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 [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. 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,  $\chi^2$ ). 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  $\chi^2$  и отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ). Качество модели оценивали по проценту конкордации. Для оценки качества модели прогноза также был проведен ROC-анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

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

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

Геморрагический инсульт (ВМК и САК) диагностирован в 590 случаях (25,5% от общего числа случаев инсульта), в том числе 442 случая ВМК (74,9% от общего числа ГИ), 148 случаев САК (25,1% от общего числа ГИ). Большинство случаев инсульта составил ИИ – 1718 случаев (74,2%). Инсульт,

неуточненный как инфаркт или кровоизлияние (НИ) составил 6 случаев (0,3%) (табл. 2). Соотношение случаев ГИ к ИИ составило 1 : 2,9, то есть каждый четвертый инсульт был геморрагическим (25,5% против 74,5% соответственно).

Таблица 2

Распространенность внутримозговых кровоизлияний, субарахноидальных кровоизлияний и ишемического инсульта в популяции г. Якутска в 2015-2017 гг.

	Общее количество, n	Первичный инсульт, n	Повторный инсульт, n	Летальные случаи, n
мужчины	1261	876	385	165
женщины	1053	767	286	173
<b>Внутримозговые кровоизлияния</b>				
мужчины	246	181	65	61
женщины	196	154	42	40
<b>Субарахноидальные кровоизлияния</b>				
мужчины	50	39	11	20
женщины	98	76	22	39
<b>Ишемический инсульт</b>				
мужчины	960	651	309	83
женщины	758	536	222	94
<b>Инсульт, неуточненный как инфаркт или кровоизлияние</b>				
мужчины	5	5	0	1
женщины	1	1	0	0
<b>Всего</b>	<b>2314</b>	<b>1643</b>	<b>671</b>	<b>338</b>

На рис. 1 представлены нестандартизованные показатели заболеваемости инсультом (первичным и повторным) и смертности от инсульта в 2015-2017 гг. в зависимости от возраста. Заболеваемость и смертность от инсульта увеличивались с возрастом и резко повышались в возрасте старше 45 лет. Наибольший показатель заболеваемости инсультом зарегистрирован в возрастной группе 80 ≥ лет (24,58 случаев в год на 1000 населения), наименьший – в возрастной группе 25-29 лет (0,08 случая) (рис. 1). Показатель смертности от инсульта также был наиболее высоким в возрастной группе 80 ≥ лет (5,19 случаев на 1000 населения в год) (рис. 1).

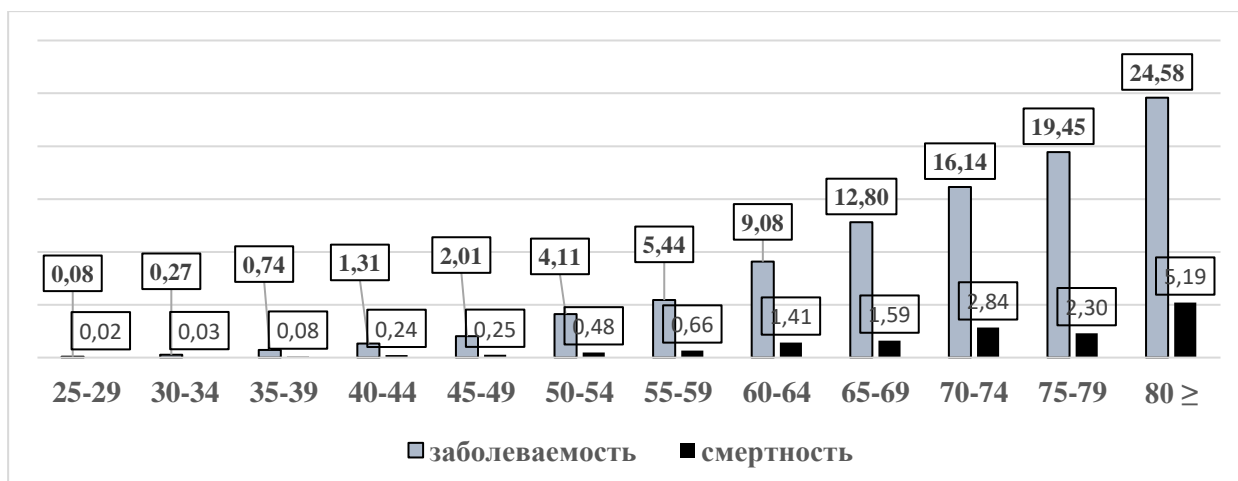


Рисунок 1. Заболеваемость и смертность от инсульта в возрастных группах (случаев на 1000 населения в год ) (нестандартизованные показатели)

### Эпидемиология инсульта в популяции 25 ≥ лет

Стандартизованная по возрасту (евростандарт) заболеваемость инсультом (первичным и повторным) составила 5,08 (4,88-5,29) случаев на 1000 населения в год (табл. 3). Заболеваемость первичным и повторным инсультом среди мужчин была выше, чем среди женщин: 7,18 (6,79-7,58) против 3,73 (3,50-3,95) соответственно ( $p < 0,05$ ). 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). Данный показатель был значимо выше среди мужчин по сравнению с женщинами: 4,87 (4,55-5,19) против 2,72 (2,53-2,91) случаев в год на 1000 населения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

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) случаев на 1000 населения в год (табл. 3). Заболеваемость повторным инсультом среди мужчин также была выше, чем среди женщин: 2,31 (2,08-2,54) против 1,01 (0,89-1,12) случаев на 1000 населения в год ( $p < 0,05$ ).

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

Количество летальных исходов в остром периоде инсульта (в течение 28 суток с момента заболевания) составило 338 случаев. Летальность при ГИ составила 27,1% ( $n = 160$ ). Летальность при САК была наибольшей и составила 39,9% ( $n = 59$ ). Летальность в группе пациентов с ВМК составила 22,8% ( $n = 101$ ). Летальность при ИИ составила 10,3% ( $n = 177$ ).

Таблица 4

Эпидемиологические показатели внутримозговых кровоизлияний 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	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)

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

Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель заболеваемости ВМК составил 0,94 (0,85-1,02) случаев в год на 1000 населения (табл. 4). Заболеваемость ВМК среди мужчин – 1,29 (1,13-1,45)

случаев на 1000 населения в год была значимо выше, чем среди женщин – 0,68 (0,59-0,78) ( $p < 0,05$ ). Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель смертности при ВМК составил 0,21 (0,17-0,25) случаев на 1000 населения в год. Смертность при ВМК среди мужчин была выше, чем среди женщин (0,32 (0,24-0,40) против 0,14 (0,10-0,18) соответственно ( $p < 0,05$ )) (табл. 4).

Возраст пациентов с САК составил 54,0 [44,0; 63,0] лет. Медиана возраста мужчин составила 51,5 [46,0; 60,0] лет, женщин – 57,0 [42,0; 65,0] ( $p = 0,159$ ). Стандартизованный по возрасту (евростандарт) показатель заболеваемости САК составил 0,29 (0,24-0,34) случаев на 1000 населения в год (табл. 5). 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 ( $p > 0,05$ ). Стандартизованный по возрасту показатель смертности при САК составил 0,12 (0,09-0,15) случаев на 1000 населения в год (таб. 5). 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 ( $p > 0,05$ ).

Таблица 5

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)

### Эпидемиология инсульта в популяции 25-64 лет

В популяции г. Якутска в возрасте 25-64 лет (лица трудоспособного возраста) стандартизованный по Евростандарту показатель заболеваемости инсультом составил 2,60 (2,45-2,75) случаев на 1000 населения в год. Заболеваемость инсультом среди мужчин трудоспособного возраста была значимо выше, чем среди женщин данной возрастной группы: 4,04 (3,75-4,32) против 1,52 (1,37-1,67) случаев на 1000 населения в год ( $p < 0,05$ ). Стандартизованный по евростандарту показатель смертности от инсульта среди трудоспособного населения г. Якутска составил 0,35 (0,30-0,41) случаев на 1000 населения в год. Смертность от инсульта среди мужчин – 0,49 (0,39-0,59) была значимо выше, чем среди женщин – 0,25 (0,19-0,31) случаев на 1000 населения ( $p < 0,05$ ).

Стандартизованный показатель заболеваемости ВМК (евростандарт) среди трудоспособного населения составил 0,58 (0,51-0,65) случаев на 1000 населения. Среди мужчин данный показатель составил 0,87 (0,74-1,00) и был значимо выше, чем среди женщин 0,36 (0,28-0,43) случаев на 1000 населения в год ( $p < 0,05$ ). Стандартизованный по возрасту показатель смертности при ВМК в популяции 25-64 лет составил 0,14 (0,11-0,18) случаев на 1000 населения; смертность при ВМК среди мужчин составила 0,23 (0,16-0,30) и была значимо выше по сравнению с женщинами (0,08 (0,04-0,11) случаев на 10000 населения) ( $p < 0,05$ ).

Показатель заболеваемости САК составил 0,25 (0,20-0,30) случаев 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) случаев на 1000 населения ( $p > 0,05$ ). Стандартизованный по возрасту показатель смертности при САК составил 0,10 (0,07-0,13) случаев на 1000 населения. Смертность при САК была выше у женщин – 0,11 (0,07-0,15) по сравнению с мужчинами – 0,08 (0,04-0,12), но различия не были значимыми ( $p > 0,05$ ). В популяции трудоспособного населения 25-64 лет стандартизованный по Евростандарту показатель заболеваемости ИИ составил 1,76 (1,63-1,88) случаев на 1000 населения. 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)); смертность при ИИ среди трудоспособного населения составила 0,11 (0,08-0,14) случаев 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) случаев на 1000 населения ( $p < 0,05$ ).

### Этнические особенности эпидемиологии инсульта

Для изучения этнических особенностей инсульта в популяции г. Якутска проведен сравнительный анализ эпидемиологических показателей между двумя наиболее многочисленными расово-этническими группами (первая группа – представители коренных этносов Якутии, принадлежащих к азиатской расе (n = 1129; 48,8% от общего количества пациентов с инсультом); вторая группа – представители европеоидной расы (n = 1022, 44,2%). Общее количество пациентов обеих исследуемых групп составило 2151 человек (92,9% от общего количества пациентов с инсультом).

Таблица 6

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

	Азиатская раса, n (%)	Европеоидная раса, n (%)	p*	$\chi^2$ ; df=1
<b>Первичный и повторный инсульты</b>				
Общая группа	1129	1022		
мужчины	615 (54,5)	544 (53,2)	0,563	0,334
женщины	514 (45,5)	478 (46,8)		
<b>Повторный инсульт</b>				
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
<b>Летальность (%)</b>				
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

\*критерий Пирсона  $\chi^2$

Доля пациентов с инсультом мужского пола в группе азиатской расы не имела значимых различий по сравнению с европеоидной расой (54,5% против 53,2%) ( $p = 0,563$ ;  $\chi^2 = 0,334$ ;  $df = 1$ ) (табл. 6). Частота повторного инсульта также не имела значимых различий между этническими группами в общей группе ( $p = 0,885$ ;  $\chi^2 = 0,021$ ;  $df = 1$ ), среди пациентов мужского пола ( $p = 0,451$ ;  $\chi^2 = 0,567$ ;  $df = 1$ ), среди пациентов женского пола ( $p = 0,554$ ;  $\chi^2 = 0,350$ ;  $df = 1$ ) (табл. 6). Летальность от инсульта не имела статистически значимых различий между этническими группами: среди пациентов азиатской расы 14,0%, среди пациентов европеоидной расы – 14,0% ( $p = 0,999$ ;  $\chi^2 = 0,000$ ;  $df = 1$ ) (табл. 6). Летальность при инсульте у пациентов мужского пола азиатской расы составила 12,0%, у пациентов мужского пола европеоидной расы – 12,1% ( $p = 0,958$ ;  $\chi^2 = 0,003$ ;  $df = 1$ ). Летальность при инсульте у пациентов женского пола также не имела значимых различий между этническими группами: 16,3% среди азиатской расы и 16,1% среди европеоидной расы ( $p = 0,921$ ;  $\chi^2 = 0,010$ ;  $df = 1$ ) (табл. 6).

Таблица 7

Распространенность внутримозговых кровоизлияний, субарахноидальных кровоизлияний, ишемического инсульта и инсульта, неуточненного как инфаркт или кровоизлияние в этнических группах

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

\*критерий Пирсона  $\chi^2$

Распространенность ВМК, САК, ИИ и НИ среди пациентов коренных этносов азиатской расы и европеоидной расы представлена в таб. 7. Среди пациентов азиатской расы было диагностировано 363

случая ГИ (32,2% от общего количества инсультов в данной этнической группе), в том числе 270 случаев ВМК (23,9%) и 93 случая САК (8,2%); доля случаев ИИ составила 67,6% (n = 763), НИ – 0,3% (n = 3). Среди пациентов европеоидной расы случаи ГИ составили 13,8% (n = 188), в том числе ВМК – 141 случай (13,8% от общего количества инсультов данной этнической группы), САК составили 47 случаев (4,6%), ИИ – 81,4% (n = 832), доля НИ составила 0,2% (n = 2) (табл. 7).

В общей структуре инсульта доля ВМК среди коренного этноса азиатской расы была 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. 7). Доля САК среди коренного этноса азиатской расы также была 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. 7). В общей структуре инсульта доля ИИ среди пациентов коренных этносов азиатской расы, напротив, была 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. 7).

В общей структуре инсульта доля ГИ (с учетом ВМК и САК) среди коренного этноса азиатской расы была значимо выше по сравнению с европеоидной расой (32,2% против 13,8% соответственно) ( $p < 0,0001$ ,  $\chi^2 = 53,280$ ;  $df = 1$ ; ОШ = 2,102; 95% ДИ: 1,718 - 2,572) (рис. 2).

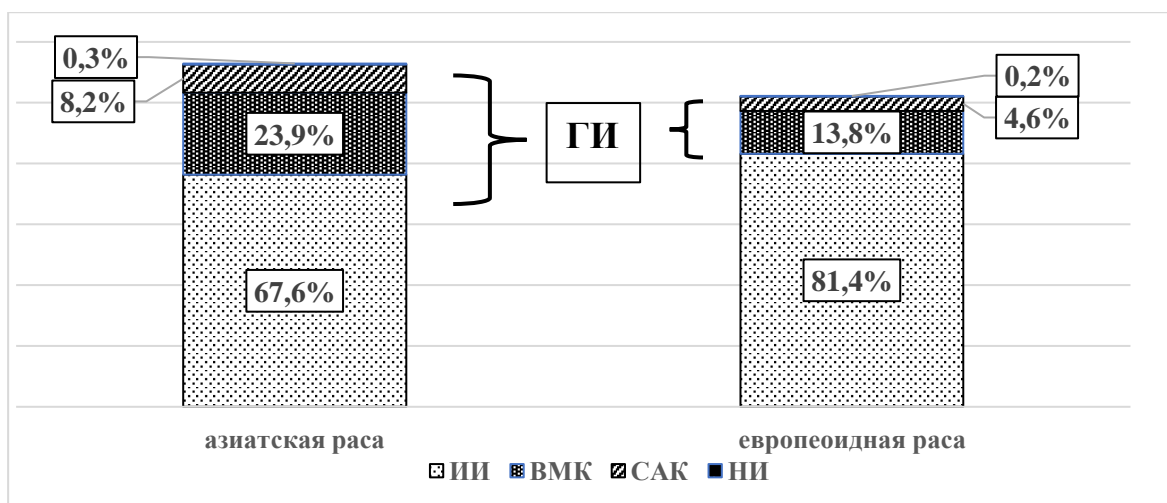


Рисунок 2. Структура инсульта в этнических группах

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). 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% ( $p = 0,05$ ) соответственно.

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).

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). 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).

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

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) (табл. 8).

Доля повторного инсульта в группе пациентов с ВМК не имела статистически значимых различий между этническими группами как 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) ( $p = 0,224$ ;  $\chi^2 = 0,476$ ;  $df = 1$ ) (табл. 8).

Показатели летальности при ВМК в период 28 суток с момента заболевания 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 различий в зависимости от этнического признака: 17,3% против 26,0% соответственно ( $p = 0,153$ ;  $\chi^2 = 2,044$ ;  $df = 1$ ) (табл. 8).

Таблица 8

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

	Азиатская раса, n (%)	Европеоидная раса, n (%)	$p$	$\chi^2$ ; $df=1$	ОШ, 95% ДИ*
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	

\*для значимых различий

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 между этническими группами ( $p = 0,864$ ).

Доля пациентов с САК мужского пола была 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%) ( $p = 0,913$ ;  $\chi^2 = 0,012$ ;  $df = 1$ ). Среди мужчин не было значимых различий между этническими группами в распространенности повторного инсульта (27,3% против 16,7% соответственно) ( $p = 0,484$ ), также как и среди женщин (21,1% против 30,4% соответственно) ( $p = 0,401$ ) (табл. 9).

Летальность при САК в период 28 суток с момента заболевания у пациентов азиатской расы составила 33,3%, у пациентов европеоидной расы была выше и составила 42,5%, но не имела статистически значимых различий ( $p = 0,284$ ;  $\chi^2 = 1,146$ ;  $df = 1$ ) в зависимости от этнического признака. 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: 39,4% против 34,8% соответственно ( $p = 0,807$ ) (табл. 9).



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

	Азиатская раса, n (%)	Европеоидная раса, n (%)	<i>p</i>	$\chi^2$ ; df=1	OR, 95% CI*
<b>Первичный и повторный инсульт</b>					
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)
<b>Повторный инсульт</b>					
Общая группа	21 (22,6)	11 (23,4)	0,913		
мужчины	6 (27,3)	4 (16,7)	0,484		
женщины	15 (21,1)	7 (30,4)	0,401		
<b>Летальность (%)</b>					
Общая группа	31 (33,3)	20 (42,5)	0,284		
мужчины	5 (22,7)	12 (50,0)	0,072		
женщины	28 (39,4)	8 (34,8)	0,807		

\* для значимых различий

Средний возраст пациентов с ИИ азиатской расы составил  $65,9 \pm 11,9$  лет; пациентов с ИИ европеоидной расы –  $66,6 \pm 13,1$  ( $p = 0,322$ ; t-тест). 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%) ( $p = 0,453$ ). 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 ( $p = 0,420$ ).

### МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Исследовали распространенность ФР инсульта в общей группе (ГИ и ИИ) в зависимости от пола. У мужчин по сравнению с женщинами была значимо выше частота курения ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 80,483$ ; df = 1). Среди женщин значимо чаще встречались заболевания сердца (ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, эндокардит, кардиомиопатии и другие заболевания сердца) ( $p = 0,009$ ;  $\chi^2 = 6,903$ ; df = 1), дислипидемия ( $p = 0,010$ ;  $\chi^2 = 6,550$ ; df = 1), сахарный диабет ( $p = 0,020$ ;  $\chi^2 = 5,370$ ; df = 1). Распространенность АГ ( $p = 0,061$ ), ФП ( $p = 0,066$ ), инфаркта миокарда в анамнезе ( $p = 0,838$ ) не имели значимых различий между мужчинами и женщинами.

Исследовали частоты ФР инсульта в зависимости от этнического признака в группах: пациенты азиатской расы (n = 657 (51,2%), в том числе 359 мужчин (54,6%)); пациенты европеоидной расы (n = 626 (48,8%), в том числе 321 мужчина (51,3%)). Среди пациентов европеоидной расы по сравнению с пациентами азиатской расы встречались значимо чаще ФП ( $p = 0,014$ ;  $\chi^2 = 6,078$ ; df = 1), инфаркт миокарда в анамнезе ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 14,777$ ; df = 1) и другие болезни сердца ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 13,599$ ; df = 1).

Среди пациентов с ГИ (n = 324) (табл. 10) распространенность 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) была значимо меньше среди азиатской расы в сопоставлении с европеоидной расой (таб. 10).

Среди пациентов с ГИ мужского пола азиатской расы частота ФП ( $p = 0,010$ ; ОШ = 0,240; 95% ДИ: 0,082-0,704), среди пациентов с ГИ женского пола - частота инфаркта миокарда ( $p = 0,005$ ; ОШ = 0,240; 95% ДИ: 0,086-0,669) и других болезней сердца ( $p = 0,017$ ;  $\chi^2 = 5,728$ ; df = 1; ОШ = 0,463; 95% ДИ: 0,246-0,874) были значимо реже в сопоставлении с пациентами мужского и женского пола европеоидной расы соответственно.

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

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 210	Европеоидная раса n = 114	$p^*$ ( $\chi^2$ ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертензия, 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

Среди пациентов с ВМК (n = 251) проведено сравнение частот ФР инсульта в зависимости от этнической принадлежности (табл. 11). Установлены значимые различия в распространенности ФР инсульта между этническими группами: ФП ( $p = 0,005$ ;  $\chi^2 = 7,858$ ; df = 1; ОШ = 0,328; 95% ДИ: 0,146-0,735), 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 европеоидной расой (табл. 11).

Таблица 11

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

Фактор риска n (%)	Азиатская раса n = 159	Европеоидная раса n = 92	$p^*$ ( $\chi^2$ ; df)	ОШ (95% ДИ) для значимых различий
Артериальная гипертензия, 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)	
Дислипидемия, n (%)	68 (42,8)	44 (47,8)	0,437 (0,604; df = 1)	
Другие болезни сердца, n (%)	72 (45,3)	55 (59,8)	0,027 (4,902; df = 1)	0,557 (0,331-0,937)
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

У пациентов с ВМК 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), а 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 имела статистически значимых различий. У пациентов женского пола 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), в то время как 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.

Среди пациентов с САК ( $n = 93$ ) также проведен сравнительный анализ частот ФР в зависимости от этнической принадлежности (таб. 12), при этом не установлено значимых различий между исследуемыми группами: АГ ( $p = 0,515$ ), курение ( $p = 0,599$ ), ФП ( $p = 0,357$ ), инфаркт миокарда в анамнезе  $p = (0,634)$ , другие болезни сердца ( $p = 0,855$ ), дислипидемия ( $p = 0,665$ ), сахарный диабет  $p = (0,579)$  (табл. 12).

Таблица 12

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	$p^*$ ( $\chi^2$ ; $df$ )
Артериальная гипертензия 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

#### Показатели липидного спектра в группах пациентов с внутримозговыми гематомами и субарахноидальными кровоизлияниями

Проведено исследование в группах пациентов с ГИ молодого и среднего возраста, принадлежащих к азиатской расе, и в группе сравнения, сопоставимой по возрасту и этнической принадлежности, для выявления возможной ассоциации показателей липидного спектра плазмы 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 115 пациентов с САК (41 мужчина (35,6%)). Средний возраст пациентов ВМК составил  $44,6 \pm 6,8$  лет. Средний возраст пациентов с САК составил  $44,6 \pm 7,7$  лет. В группе сравнения было 537 здоровых лиц, в том числе 138 мужчин (25,7%) в возрасте  $42,8 \pm 11,4$  года.

Таблица 13

Показатели липидного спектра в группе пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями и в группе сравнения

	Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (n = 151)	Группа сравнения (n = 537)	$p^*$
Возраст, лет	$44,6 \pm 6,8$	$42,8 \pm 11,4$	0,06
ОХС, ммоль/л	$4,98 \pm 1,26$	$5,21 \pm 0,98$	0,015
ТГ, ммоль/л	$1,35 \pm 0,86$	$1,04 \pm 0,59$	0,000001
ЛПНП, ммоль/л	$3,50 \pm 1,13$	$2,90 \pm 0,88$	< 0,0001
ЛПВП, ммоль/л	$1,18 \pm 0,44$	$1,52 \pm 0,48$	< 0,0001

\* t-test

Средний возраст пациентов с ВМК составил  $44,6 \pm 6,8$  лет, средний возраст лиц группы сравнения -  $42,8 \pm 11,4$  ( $p = 0,06$ ). У пациентов с ВМК по сравнению с группой сравнения показатели уровня ОХС и ЛПВП были 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 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) (табл. 13).

Таблица 14

Показатели липидного спектра у мужчин с внутримозговыми кровоизлияниями и в группе сравнения

	Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (n = 103)	Группа сравнения (n = 138)	p*
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

Возраст пациентов мужского пола с ВМК и мужчин группы сравнения был сопоставим ( $p = 0,116$ ): 46,0 [40,0; 50,0] против 42,3 [33,3; 52,0] лет соответственно (табл. 14). У мужчин с ВМК показатели ОХС и ЛПВП были значимо 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) (табл. 14).

Таблица 15

Показатели липидного спектра у женщин с внутримозговыми кровоизлияниями и в группе сравнения

	Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (n = 48)	Группа сравнения (n = 399)	p*
Возраст, лет	46,0 [40,0; 50,0]	42,47 [34,1; 51,8]	0,287
ОХС, ммоль	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

Возраст пациентов с ВМК женского пола и женщин группы сравнения был сопоставим: 46,0 [40,0; 50,0] против 42,47 [34,1; 51,8] лет соответственно ( $p = 0,287$ ). Среди женщин с ВМК показатели ЛПВП были значимо ниже по сопоставлению с женщинами группы сравнения (1,11 [1,00; 1,40] против 1,50 [1,22; 1,80] ммоль/л ( $p = 0,00001$ )) (табл. 15), а показатели ТГ и ЛПНП были значимо выше по сопоставлению с группой сравнения (1,10 [0,76; 1,60] против 0,88 [0,65; 1,27] ( $p = 0,007$ ) и 3,54 [3,00; 4,25] против 2,81 [2,26; 3,45] ммоль/л ( $p < 0,00001$ ) соответственно) (табл. 15).

Таблица 16

Показатели липидного спектра у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения

	Пациенты с субарахноидальными кровоизлияниями (n = 115)	Группа сравнения (n = 537)	p*
Возраст, лет	44,6 ± 7,7	42,8 ± 11,4	0,098
ОХС, ммоль/л	4,70 ± 1,20	5,21 ± 0,98	0,000002
ТГ, ммоль/л	1,18 ± 0,63	1,04 ± 0,59	0,021
ЛПНП, ммоль/л	3,20 ± 1,04	2,90 ± 0,88	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,21 ± 0,48	1,52 ± 0,48	< 0,0001

\* t-test

Исследовали показатели липидного спектра крови среди лиц молодого и среднего возраста: в группе пациентов с САК при разрыве артериальной аневризмы головного мозга (n = 115; 41 мужчина

(35,6%)) и в группе сравнения ( $n = 537$  человек (138 мужчин (25,7%)). Средний возраст пациентов с САК составил  $44,6 \pm 7,7$  лет, в группе сравнения  $42,8 \pm 11,4$  лет ( $p = 0,098$ ) (табл. 16)

Между группами пациентов с САК и группой сравнения установлены значимые различия в показателях уровня ОХС ( $4,70 \pm 1,20$  против  $5,21 \pm 0,98$ ) ( $p = 0,000002$ ) и ЛПВП ( $1,21 \pm 0,48$  против  $1,52 \pm 0,48$  ммоль/л) ( $p < 0,0001$ ), значения которых были значимо ниже среди пациентов САК. Показатели уровня ТГ ( $1,18 \pm 0,63$  против  $1,04 \pm 0,59$ ) и ЛПНП ( $3,20 \pm 1,04$  против  $2,90 \pm 0,88$  ммоль/л), напротив, были выше у пациентов с САК по сопоставлению с группой сравнения ( $p = 0,021$  и  $p = 0,001$  соответственно) (табл. 16).

Таблица 17

Показатели липидного спектра  
среди мужчин с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения

	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

Возраст пациентов с САК мужского пола и мужчин группы сравнения был сопоставим:  $47,0$  [40,0; 51,0] против  $42,3$  [31,4; 52,0] лет соответственно ( $p = 0,236$ ) (табл. 17). Между мужчинами с САК и мужчинами группы сравнения установлены 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 с САК. Показатели ТГ, напротив, были выше у пациентов 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 группами ( $3,13$  [2,38; 3,62] против  $2,83$  [2,32; 3,42] ммоль/л соответственно;  $p = 0,285$ ) (табл. 17).

Таблица 18

Показатели липидного спектра  
среди женщин с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения

	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

Возраст пациентов с САК женского пола женщин из группы не имел значимых различий:  $46,0$  [40,0; 51,0] против  $42,4$  [34,1; 51,8] лет соответственно ( $p = 0,134$ ). Показатели ТГ и ЛПНП 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 ( $p = 0,003$ ) соответственно (таб. 18). Между женщинами с САК и женщинами группы сравнения установлены значимые различия в показателях уровня 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 значимо ниже в группе пациентов (табл. 18).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ЯКУТИИ

### Этиология геморрагического инсульта

Всего в исследуемую группу пациентов с ГИ включены 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 значимо меньше, чем пациентов женского пола ( $54,8 \pm 12,7$  лет против  $58,8 \pm 13,8$  лет, соответственно) ( $p = 0,000001$ , t-test).

По результатам неврологического и лабораторно-инструментального обследования пациентов были диагностированы следующие клинические формы ГИ: 1087 случаев внутримозговых кровоизлияний (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%).

Наиболее распространенным этиологическим фактором ГИ явилась АГ ( $n = 1195$ ; 93,7%). Другими причинами ГИ были: церебральная амилоидная ангиопатия (по данным нейровизуализационных исследований) без АГ – в 25 случаях (1,4%), коагулопатия на фоне приема антитромботической терапии – в 23 случаях (1,3%). Разрыв ЦСА явился причиной ГИ в 489 случаях (28,2%).

В 65 случаях САК (3,8% от общего количества случаев ГИ) ЦСА не диагностирована.

Среди ЦСА диагностированы артериальные аневризмы в 446 случаях (25,8% от общего числа ГИ), 26 артериовенозных мальформаций (АВМ) (1,5%), 13 случаев кавернозных ангиом (0,75%), 4 случая болезни мойя-мойя (0,2%).

Как следует из табл. 19, 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 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 ЦСА 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) (табл. 19). 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 19

Этиология геморрагического инсульта в обследованной группе в зависимости от пола

		Мужчины (n=882) n (%)	Женщины (n=850) n (%)	$p^*$	$\chi^2$ ; 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)	<0,0001	45,279	0,482 (0,389-0,598)	489 (28,2)
1.1	аневризмы головного мозга	164 (18,6)	282 (33,2)	<0,0001	48,141	0,460 (0,369-0,574)	446 (25,8)
1.2	артериовенозные 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	Геморрагический инсульт при отсутствии церебральных сосудистых аномалий	696 (78,9)	547 (64,4)	<0,0001	45,279	2,073 (1,673-2,568)	1243 (71,8)

\*критерий  $\chi^2$  Пирсона

\*\*2-ст. точный критерий Фишера

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. 20).

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 ЦСА 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) (табл. 20). Среди пациентов коренного этноса (первая группа, n = 1195) диагностировано 358 случаев ЦСА (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%) (таб. 20).

Таблица 20

Этиология геморрагического инсульта в обследованной группе  
в зависимости от этнической принадлежности

Причины ГИ	Первая группа (n=1195)	Вторая группа (n=468)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ) для значимых различий	Третья группа (n=69)	Общая группа (n = 1732)
Церебральные сосудистые аномалии, в том числе:						
аневризмы головного мозга, n (%)	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)
артериовенозные мальформации, n (%)	15 (1,2)	8 (1,7)	0,230**		3 (4,3)	26 (1,5)
кавернозные ангиомы, n (%)	8 (0,7)	5 (1,1)	0,272**		0 (0)	13 (0,8)
болезнь мойя-мойя, n (%)	4 (0,3)	0 (0)	0,582***		0 (0)	4 (0,2)
ГИ при отсутствии церебральных сосудистых аномалий, n (%)	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  $\chi^2$  Пирсона \*\*критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса \*\*\*2 ст. точный критерий Фишера

Установлены значимые различия между первой и второй группами в частоте аневризм головного мозга (27,7% против 21,8%) ( $p = 0,014$ ;  $\chi^2 = 6,087$ ;  $df = 1$ ; ОШ = 1,375; 95% ДИ: 1,067-1,771) (таб. 20).

Среди пациентов азиатской расы с САК (n = 331) аневризмы диагностированы у 110 мужчин (33,2%) и у 221 женщины (66,8%). В группе пациентов с САК европеоидной расы (n = 102) аневризмы головного мозга 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%) ( $p = 0,230$ ). 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 при болезни мойя-мойя возникла у лиц коренного этноса азиатской расы в 4 случаях, у представителей европеоидной расы данная патология не диагностирована ( $p = 0,582$ ) (табл. 20).

**Особенности клинической картины первичных внутримозговых кровоизлияний**

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 при разрыве сосудистой аномалии головного мозга; патологии крови; системных заболеваний; кровоизлияния в опухоль головного мозга; геморрагические трансформации ИИ, тромбоз церебральных синусов и вен.

По результатам нейровизуализационного исследования в обследованной группе ( $n = 1155$ ) диагностировано 272 медиальных гематом (23,5%), 358 латеральных (30,9%), 207 лобарных гематом (17,9%), 84 гематомы с локализацией в стволе мозга (7,3%), 62 гематомы мозжечка (5,4%), 3 гематомы в мозолистом теле (0,3%), 136 гематом смешанной локализации (11,8%), 33 кровоизлияния с множественной локализацией (2,9%) (табл. 21).

Таблица 21

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 средний мозг	62 (22,8%)
Латеральная	358 (30,9%)	базальные ядра	176 (49,1%)
		базальные ядра с распространением кровоизлияния на часть внутренней капсулы и белое вещество полушарий большого мозга	88 (24,6%)
		базальные ядра с распространением кровоизлияния на всю внутреннюю капсулу и белое вещество полушарий большого 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%)	полушарие мозжечка	56 (90,3%)
		червь мозжечка	3 (4,8%)
		смешанная, с распространением кровоизлияния на покрывку моста мозга, с прорывом крови в полость IV желудочка	3 (4,8%)
В мозолистом теле	3 (0,3%)		
Смешанная локализация	136 (11,8%)		
Множественные гематомы	33 (2,9%)		

Всего из 1155 пациентов с ВМК мужчины составили большинство – 654 человек (56,6%), женщины – 501 (43,4%). Средний возраст пациентов составил  $59,6 \pm 12,7$  лет. Средний возраст мужчин был значительно меньше, чем возраст женщин ( $57,4 \pm 11,8$  лет против  $62,4 \pm 13,2$  лет) ( $p < 0,0001$ , t-test).

Средний объем гематом супратенториальной локализации у пациентов мужского пола ( $31,02 \pm 34,4$  см<sup>3</sup>) был статистически значительно больше, чем у пациентов женского пола ( $26,4 \pm 29,8$  см<sup>3</sup>) ( $p = 0,035$ ). Частота гематом лобарной локализации среди мужчин была статистически значительно 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).

Значимых различий в частоте таких осложнений заболевания как прорыв крови в желудочки мозга ( $p = 0,319$ ), 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 случаев предшествующего заболеванию приема пациентами антикоагулянтов также не имела значимых различий между мужчинами и женщинами ( $p = 0,637$ ).



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 пациентами с ВМК мужского и женского пола.

### Особенности клинической картины первичных внутримозговых кровоизлияний в зависимости от этнической принадлежности

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%). Проведен сравнительный анализ частот факторов риска инсульта, клинической картины и демографических характеристик ВМК между двумя наиболее распространенными этническими группами (первая группа: представители коренного этноса азиатской расы,  $n = 785$ ; вторая группа: представители европеоидной расы,  $n = 317$ ). Средний возраст пациентов азиатской расы по сопоставлению с пациентами европеоидной расы был значимо меньше ( $59,1 \pm 12,5$  лет против  $61,4 \pm 13,1$  лет;  $p = 0,006$ ) (t-test).

Локализация внутримозговых гематом в зависимости от этнического признака представлена в таб. 22. 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) (табл. 22).

Таблица 22

Локализация внутримозговых гематом в зависимости от этнического признака

Локализация	Азиатская раса (n = 785)	Европеоидная раса (n = 317)	$p^*$	$\chi^2$ ; $df = 1$ ; 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)
В мозолистом теле	3 (0,4)	0 (0)	0,561**	
Множественная	21 (2,6)	9 (2,8)	0,880	0,023

\*критерий  $\chi^2$  Пирсона

\*\*2-ст. точный критерий Фишера

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% ( $p = 0,575$ ).

Среди пациентов азиатской расы по сопоставлению с европеоидной расой значимо реже встречались такие заболевания сердечно-сосудистой системы как ИБС ( $p = 0,005$ ;  $\chi^2 = 7,820$ ;  $df = 1$ ; ОШ = 0,664; 95% ДИ: 0,498-0,886), ФП ( $p = 0,011$ ;  $\chi^2 = 6,450$ ;  $df = 1$ ; ОШ = 0,565; 95% ДИ: 0,362-0,862), ПИКС ( $p = 0,004$ ;  $\chi^2 = 8,379$ ;  $df = 1$ ; ОШ = 0,551; 95% ДИ: 0,366-0,828), а также гиперхолестеринемия ( $p = 0,022$ ;  $\chi^2 = 5,279$ ;  $df = 1$ ; ОШ = 0,590; 95% ДИ: 0,375-0,929).

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 ( $p = 0,523$ ) не имели значимых различий между этническими группами. Смещение срединных структур головного мозга диагностировали значимо реже среди пациентов азиатской расы по сравнению с европеоидной расой (22,5% против 28,4%;  $p = 0,040$ ;  $\chi^2 = 4,200$ ;  $df = 1$ ; ОШ = 0,734; 95% ДИ: 0,546-0,987). Частота эписиндрома в дебюте заболевания не имела статистически значимых различий между этническими группами ( $p =$

0,392). Частота предшествующего заболеванию приема пациентами антикоагулянтов ( $p = 0,494$ ), наличие нефропатии ( $p = 0,703$ ), коагулопатии ( $p = 0,273$ ), тромбоцитопении ( $p = 0,648$ ), патологии печени ( $p = 0,562$ ) не имели значимых различий между этническими группами.

При сравнении объема гематом с локализацией в стволе мозга между пациентами коренного этноса и европеоидной расы не установлено значимых различий (5,6 [3,0; 8,3] против 7,8 [2,7; 15,0] см<sup>3</sup> 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] см<sup>3</sup> соответственно;  $p = 0,534$ , U-критерий Манна-Уитни). Средний объем супратенториальных гематом у пациентов коренного этноса азиатской расы был значимо меньше, чем у пациентов европеоидной расы ( $27,4 \pm 30,7$  см<sup>3</sup> против  $33,4 \pm 36,8$  см<sup>3</sup>) ( $p = 0,014$ , t-test). Средний объем супратенториальных гематом у пациентов мужского пола европеоидной расы составил  $36,1 \pm 39,1$  см<sup>3</sup> и не имел значимых различий по сравнению с пациентами мужского пола азиатской расы ( $29,6 \pm 32,4$  см<sup>3</sup>) ( $p = 0,06$ , t-test). Среди женщин средний объем супратенториальных гематом у пациентов коренного этноса азиатской расы ( $24,5 \pm 27,7$  см<sup>3</sup>) был значимо меньше, чем у женщин европеоидной расы ( $30,9 \pm 33,9$  см<sup>3</sup>) ( $p = 0,04$ , t-test).

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 модифицированной шкале Рэнкин. За зависимую переменную приняли бинарную переменную “Функциональный исход” с градациями: благоприятный исход (код 0) (оценка по шкале Рэнкин от 0 до 3 баллов включительно) и неблагоприятный исход (код 1) (оценка по шкале Рэнкин 4 – 5 баллов включительно). В качестве потенциальных предикторов для регрессионного анализа были выбраны параметры: 1) 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); 2) 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); 3) Непрерывные количественные переменные: возраст (количество лет), объем гематомы (мл), уровни ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП (ммоль/л), уровни МНО, АЧТВ, ПТИ, количество тромбоцитов ( $n \times 10^9$ ); 4) 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.

Таблица 23

Коэффициенты логистической регрессии прогноза неблагоприятного функционального исхода у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями

Предиктор	B	SE	$\chi^2$ 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	0,82 (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

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 23).

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.

Для данной модели регрессионной функции прогноза неблагоприятного функционального исхода заболевания площадь под ROC-кривой составила 0,85 (95% ДИ: 0,81-0,88) (рис. 3). Чувствительность составила 59%, специфичность – 89%.

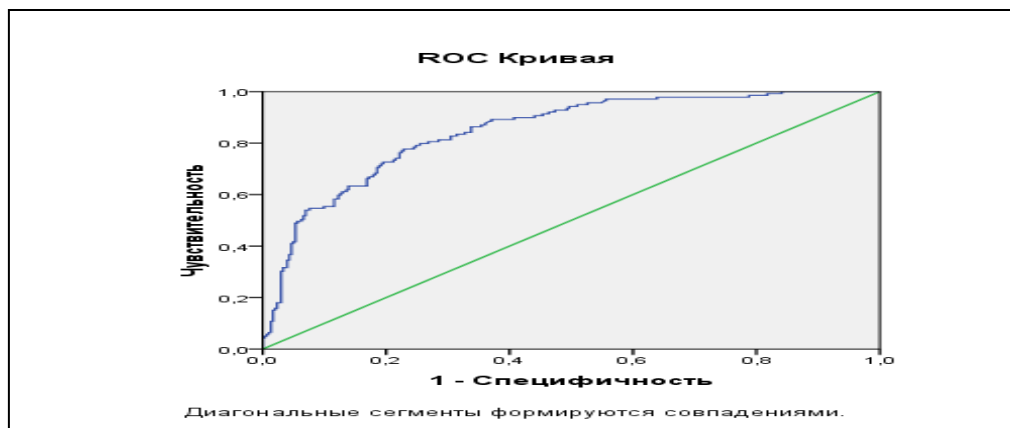


Рисунок 3. ROC-кривая регрессионной функции прогноза неблагоприятного функционального исхода внутримозговых кровоизлияний

Модель прогноза функционального исхода ВМК была построена для группы пациентов азиатской расы (рис. 4). 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).

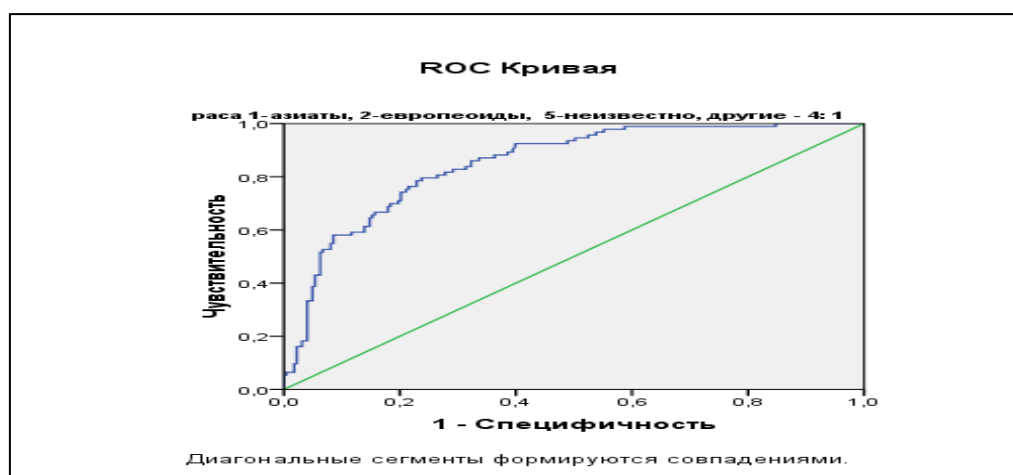


Рисунок 4. ROC-кривая регрессионной функции прогноза неблагоприятного функционального исхода внутримозговых кровоизлияний у пациентов азиатской расы

Модель прогноза функционального исхода ВМК была построена для пациентов европеоидной расы (рис. 5). 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).

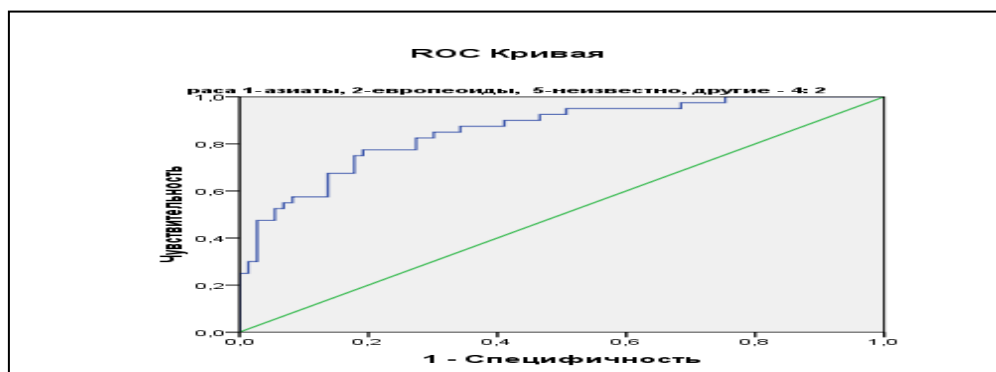


Рисунок 5. ROC-кривая регрессионной функции прогноза неблагоприятного функционального исхода внутримозговых кровоизлияний у пациентов европеоидной расы

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.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ПРИ РАЗРЫВЕ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В обследованной группе из 446 пациентов с САК при разрыве 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 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).

По данным субтракционной панангиографии сосудов головного мозга были диагностированы аневризмы головного мозга, 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: субарахноидальные кровоизлияния – 257 случаев (57,6%), субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния – 25 случаев (5,6%), субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные кровоизлияния – 163 случая (36,5%), изолированное внутрижелудочковое кровоизлияние – 1 случай (0,2%).

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)).

Хирургическое лечение разорвавшихся аневризм в остром периоде САК проведено в 56,9% ( $n = 254$ ). Частота случаев микрохирургического клипирования разорвавшейся 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% ( $n = 16$ ) ( $p = 0,352$ ;  $\chi^2 = 0,866$ ). Эндovasкулярное 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% ( $n = 48$ ) ( $p = 0,509$ ;  $\chi^2 = 0,436$ ).

## Этнические особенности субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга

Проведен сравнительный анализ особенностей клинической картины САК при разрыве аневризм головного мозга в зависимости от этнической принадлежности. Всего из 446 пациентов с САК к коренным этносам 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%).

Всего в обеих этнических группах диагностировано 433 разорвавшихся 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%); в вертебробазиллярном бассейне (ВББ) диагностировано 18 случаев (4,2% от общего количества аневризм, в том числе ЗМА – 4 (0,9%), БА – 6 (1,4%), ПА – 4 (0,9%), МА – 4 (0,9%)).

Таблица 24

Локализация аневризм у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями в зависимости от этнической принадлежности

	Азиатская раса n = 331	Европеоидная раса n = 102	$p^*$	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 вертебробазиллярном 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  $\chi^2$  Пирсона \*\*t-test \*\*\*2-ст. точный критерий Фишера

В табл. 24 представлена локализация аневризм в зависимости от этнической принадлежности. Среди пациентов азиатской расы аневризмы в каротидном бассейне составили 96,4% (n = 319), среди европеоидной расы – 94,1% (n = 96) ( $p = 0,318$ ); аневризмы в 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). Распространенность 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),  $p = 0,631$ ), многокамерных аневризм (6,3% (n = 21) против 6,8% (n = 7),  $p = 0,820$ ). Множественные аневризмы диагностированы среди пациентов азиатской расы в 69 случаях (20,8%), среди пациентов европеоидной расы в 22 случаях (21,6%) ( $p = 0,876$ ,  $\chi^2 = 0,025$ ;  $df = 1$ ) (табл. 24).

В табл. 25 представлены особенности локализации аневризм головного мозга в зависимости от этнической принадлежности и пола. Среди европеоидной расы у пациентов мужского пола в большинстве случаев диагностировались аневризмы ПМА-ПсоА (52,1%), а у пациентов женского пола наиболее распространенной локализацией была 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 в зависимости от этнической принадлежности не 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 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) (табл. 25).

Таблица 25

Локализация аневризм у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями в зависимости этнической принадлежности и пола

Параметр	Азиатская раса, мужчины (n=110)	Европеоидная раса, мужчины (n=46)	$p^*$ ; ОШ *** (95% ДИ)	Азиатская раса, женщины (n=221)	Европеоидная раса, женщины (n=56)	$p^*$ ; ОШ *** (95% ДИ)
Аневризмы в каротидном бассейне, n (%)	106 (96,4)	44 (95,6)	1,000**	213 (96,4)	52 (92,8)	0,270**
- ПМА-ПсоА	43 (39,0)	24 (52,1)	0,111 $\chi^2 = 2,536$	54 (24,4)	16 (28,6)	0,525 $\chi^2 = 0,405$
- СМА	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	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	0 (0,0)	1 (2,8)		6 (2,7)	0 (0,0)	
Аневризмы в вертебробазиллярном бассейне, n (%), в т.ч.	4 (3,6)	2 (4,3)	1,000**	8 (3,6)	4 (7,1)	0,270**
- ЗМА	0 (0,0)	1 (2,2)		2 (0,9)	1 (1,8)	
- БА	1 (0,9)	0 (0,0)		4 (1,8)	1 (1,8)	
- ПА	1 (0,9)	1 (2,2)		1 (0,5)	1 (1,8)	
- МА	2 (1,8)	0 (0,0)		1 (0,5)	1 (1,8)	
Многокамерные аневризмы, n (%)	9 (8,2)	3 (6,5)	1,000**	12 (5,4)	4 (7,1)	0,539**
Множественные аневризмы, n (%)	18 (16,4)	7 (15,2)	1,000**	51 (23,1)	15 (26,8)	0,561 $\chi^2 = 0,339$

\* критерий  $\chi^2$  Пирсона \*\*2-ст. точный критерий Фишера \*\*\*для значимых различий

Результаты сравнительного анализа клинико-демографических характеристик пациентов двух наиболее многочисленных этнических групп (европеоидной и азиатской) представлены в табл. 26.

Среди пациентов с САК женщины составили большинство как среди азиатской расы ( $n = 221$  (66,8%)), так и среди европеоидной расы ( $n = 56$  (54,9%)), пациенты мужского пола составили 33,2% ( $n = 110$ ) и 45,1% ( $n = 46$ ) соответственно. Доля пациентов женского пола среди пациентов с САК была 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. 26).

Как следует из таблицы 26, 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 ( $p = 0,531$ ), ТЭЛА ( $p = 0,140$ ), пневмония ( $p = 0,058$ ), цереброкардиальный синдром ( $p = 0,723$ ), СПОН ( $p = 0,577$ ) не имели значимых различий между этническими группами.

Клиническая характеристика субарахноидальных кровоизлияний  
в зависимости от этнической принадлежности

Параметр	Азиатская раса (n = 331)	Европеоидная раса (n = 102)	$p^*$ ( $\chi^2$ ; 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 мозга, n (%)	47 (14,2)	12 (11,8)	0,531 (0,393; df = 1)	
Смещение срединных структур 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)	
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	16 (4,8)	6 (5,9)	0,615**	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	102 (30,8)	34 (33,3)	0,632 (0,229; df = 1)	
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**	

Параметр	Азиатская раса (n = 331)	Европеоидная раса (n = 102)	$p^*$ ( $\chi^2$ ; df)	ОШ (95%ДИ) для значимых различий
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  $\chi^2$  Пирсона \*\*2-ст. точный критерий Фишера \*\*\*U-критерий Манна-Уитни

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). При сравнении распространенности эписиндрома в дебюте заболевания не установлено значимых различий между этническими группами ( $p = 0,533$ ). Частоты ФР (АГ ( $p = 0,506$ ), СД ( $p = 1,000$ ), ФП ( $p = 0,499$ ), ИБС ( $p = 0,959$ ), ПИКС ( $p = 0,615$ ), ХСН ( $p = 0,632$ ), гиперхолестеринемия ( $p = 1,000$ ), злоупотребление алкоголем ( $p = 0,629$ )) не имели значимых различий между этническими группами (табл. 26).

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 значимых различий (табл. 26).

Таблица 27

#### Морфологическая характеристика разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм

Параметр	Разорвавшиеся аневризмы, n = 231	Неразорвавшиеся аневризмы, n = 73	$p^*$ ; ОШ (95% ДИ) для значимых различий
<b>1. Диаметр аневризмы</b>			
общая группа, мм (Me [Q1;Q3])	5,9 [4,0; 8,0]	5,0 [3,4; 7,7]	0,361
мужчины, мм (Me [Q1;Q3])	6,4 [4,3; 9,0]	4,6 [3,35; 6,45]	0,104
женщины, мм (Me [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
<b>2. Диаметр шейки аневризм, мм (Me [Q1;Q3])</b>	3,5 [2,6 ; 4,4]	3,3 [2,4; 4,4]	0,554
<b>3. Многокамерные аневризмы, n (%)</b>	25 (10,8)	7 (9,6)	1,000**

\*U-критерий Манна-Уитни

\*\*критерий  $\chi^2$  Пирсона

Проведено исследование морфологических характеристик разорвавшихся и неразорвавшихся артериальных аневризм головного мозга. 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 мм и более. В случае наличия двух и более камер в полости аневризмы определяли как многокамерные аневризмы.

Всего у 231 обследованных пациентов диагностировано 304 аневризмы, в том числе 231 разорвавшаяся аневризма (75,9%), 73 неразорвавшихся аневризм (24%). На ПМА локализовались 24 аневризмы (7,9%), на ПсоА – 55 (18,1%), на СМА – 124 (40,8%), на ВСА – 87 (28,6%), на ЗМА – 2 (0,7%), на БА – 4 (1,3%), на ПА – 3 (1%), на МА – 1 (0,3%), на ЗсоА – 4 аневризмы (1,3%). 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%). Большинство разорвавшихся аневризм 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). Распространенность многокамерных аневризм не имела значимых различий между обследуемыми подгруппами ( $p = 1,000$ ) (табл. 27).

### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЯМ ПРИ РАЗРЫВЕ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С целью изучения факторов генетической предрасположенности к САК при разрыве 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 группе пациентов с САК ( $n = 77$ ) и в группе сравнения ( $n = 200$ ), сопоставимых по этнической принадлежности и возрасту. Обследуемая группа пациентов состояла из 77 пациентов с САК, в том числе 36 мужчин (46,8%), 41 женщина (53,2%). Все пациенты принадлежали к коренному этносу азиатской расы (якуты) (100%). Группа сравнения состояла из 200 человек без клинических и анамнестических данных за ОНМК, постоянно проживающих на территории Якутии, в том числе 66 мужчин (33,0%), 134 женщины (67,0%). Все лица группы сравнения принадлежали к коренному этносу азиатской расы (якуты).

В группе пациентов с САК доля носителей аллеля G полиморфизма Gln12Ter (rs146422068) гена *AMPD1* 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,  $p = 0,479$ ) гена *AMPD1*.

Для полиморфизма Thr715Pro гена *SELP* (rs 6133) 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,  $p = 1,00$ ).

Результаты сравнительного анализа распределения вариантов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* представлены в табл. 28. Для данного полиморфизма установлены значимые различия в частоте носительства аллелей, а также генотипов между группой пациентов с САК и группой сравнения. По данным исследования, частота аллеля C была значимо выше в группе САК ( $p = 0,015$ ; ОШ = 1,63; 95% ДИ: 1,11-2,40), кроме того, количество носителей данного аллеля также было значимо выше 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 A была 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 A 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 AA и AC. Так, частота генотипа AA была меньше в группе САК по сопоставлению с группой сравнения (20,8% против 42,5%, соответственно) ( $p = 0,01$ ; ОШ = 0,35; 95% ДИ: 0,19-0,66) (табл. 28). В отношении носительства генотипа AC была получена обратная тенденция: частота данного генотипа была 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 CC полиморфизма A1166C гена *AGTR1* в обеих исследуемых группах не имела статистически значимых различий ( $p = 1,00$ ) (табл. 28).

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 C 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 АС полиморфизма А1166С гена *AGTR1* чувствительность составила 77,9%, при этом специфичность для риска заболевания также была невысокой и составила 43,5%. Следовательно, носительство аллеля С и аллельного сочетания АС полиморфизма А1166С гена *AGTR1* (rs5186) является чувствительным маркером риска САК при разрыве аневризм головного мозга, но характеризуется низкой специфичностью.

Таблица 28

Частоты аллелей и генотипов полиморфного участка А1166С гена *AGTR1* в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями и в группе сравнения

Ген	Полиморфизм	Аллели/ генотипы	Группа пациентов с САК (n = 77) n (%)	Группа сравнения (n = 200) n (%)	<i>p</i> *	ОШ (95% CI) для значимых различий
<i>AGTR1</i>	А1166С	Аллели, число (%)				
		А	92 (59,7)	283 (70,7)	0,015	0,61 (0,42-0,90)
	С	62 (40,2)	117 (29,3)	0,015	1,63 (1,11 -2,40)	
	rs5186	Аллели, число (%) носителей				
		А	76 (98,7)	198 (99)	1,00	
	С	61 (79,2)	115 (57,5)	0,001	2,82 (1,52-5,23)	
		Генотипы, число (%) носителей				
		АА	16 (20,8)	85 (42,5)	0,001	0,35 (0,19-0,66)
		АС	60 (77,9)	113 (56,5)	0,001	2,71 (1,48-4,9)
		СС	1 (1,3)	2 (1)	1,00	

\*2-ст. точный критерий Фишера

Для полиморфизма I/D гена *ACE* (rs4646994) не было установлено статистически значимых различий в частоте генетических вариантов между пациентами с САК и группой сравнения: 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% ( $p = 0,426$ ).

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 АА не имели статистически значимых различий между группой пациентов с САК и группой сравнения ( $p = 1,00$ ), как и для генотипа АG (98,7% против 94,5%,  $p = 0,189$ ) и для генотипа GГ данного полиморфизма (1,3% против 5,0% соответственно,  $p = 0,300$ ).

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ОСЛОЖНЕНИЯМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В группу исследования включили 127 пациентов (8 пациентов с ВМК (6,3%) и 119 пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ (93,7%)), которым была показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином на фоне ФП для вторичной профилактики инсульта. 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 коренного этноса Якутии 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 вариантов полиморфизма -1639 G>A (rs9923231) гена *VKORC1*.

Таблица 29

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, %)	<i>p</i> *	ОШ (95% CI) 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	2,31 (1,12-4,79)
<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 (0,03-0,17)
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 (0,05-0,25)
AA	47 (69,1)	8 (13,6)	< 0,001	14,27 (5,77-35,29)

\*2 ст. точный критерий Фишера

В результате проведенного исследования установлено, что между двумя этническими группами существуют значимые различия в частоте носительства вариантов полиморфизма -1639G>A (rs 9923231) гена *VKORC1* и полиморфизмов гена *CYP2C9* (табл. 29).

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) (таб. 29). Большинство пациентов в обеих обследуемых группах составили носители генотипа \*1/\*1 *CYP2C9* (n=76; 59,4%). Количество носителей генотипа \*1/\*1 *CYP2C9* было значимо больше в 1-й группе, чем во 2-й группе (69,1% против 49,1%) ( $p = 0,029$ ; OR=2,31; 95% ДИ: 1,12-4,79). Носителей генотипа \*1/\*2 *CYP2C9* в 1-й группе было 8,8%, во 2-й группе – 16,9% ( $p = 0,190$ ). Доля носителей генотипа \*1/\*3 *CYP2C9* составила в 1-ой группе 20,6%, во 2-ой группе – 27,1% ( $p = 0,410$ ). Доля носителей генотипа \*2/\*3 *CYP2C9* в 1-ой группе составила 1,5% против 6,8% во 2-ой группе ( $p = 0,182$ ). Носителей генотипа \*2/\*2 *CYP2C9* и генотипа \*3/\*3 *CYP2C9* в обеих обследуемых группах не было (табл. 29).

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%) ( $p < 0,001$ ; ОШ = 0,070; 95% ДИ: 0,03 – 0,17). Количество носителей аллеля A данного полиморфизма в 1-й группе составило 95,6%, во 2-й группе – 89,8% ( $p = 0,207$ ). Количество носителей генотипа GG полиморфизма -1639G>A гена *VKORC1* между этническими группами не имело статистически значимых различий ( $p = 0,301$ ). Количество носителей генотипа GA гена *VKORC1* в 1-й группе было значимо меньше, чем во 2-й группе (26,5% и 76,3%) ( $p < 0,001$ ; ОШ = 0,112; 95% ДИ: 0,05 – 0,25). Количество носителей генотипа AA в 1-й группе было значимо выше, чем во 2-й группе (69,1% против 13,6%, соответственно) ( $p < 0,001$ ; ОШ = 14,27; 95% ДИ: 5,77 – 35,29) (табл. 29).

## 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 большая 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 гипертензии, 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 ( $24,5 \pm 27,7$  см<sup>3</sup>) статистически значимо меньше, чем у женщин европеоидной расы ( $30,9 \pm 33,9$  см<sup>3</sup>) ( $p = 0,04$ ).

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 *AGTRI*. 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. 6).

Рисунок 6. Алгоритм формирования диспансерных групп риска развития геморрагического инсульта среди взрослого населения



**Публикации** в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации:

1. Чугунова С. А., Николаева Т. Я., Фарафонова Е. Н. Анализ данных компьютерной томографии при геморрагических формах инсульта // **Дальневосточный медицинский журнал.** – 2007. – №4. – С. 51-53.
2. Фаворова О.О., Николаева Т. Я., Чугунова С. А., Парфенов М. Г., Кобылина О. В., Судомоина М.А., Гехт А.Б., Гусев Е. И. Вклад генетических факторов в развитие артериальной гипертонии при разных типах инсульта у якутов // **Кардиологический вестник.** – 2007. – Т. 2, №1. – С. 22-26.
3. Чугунова С. А., Николаева Т. Я., Фарафонова Е. Н. Геморрагический инсульт: современное состояние проблемы и перспективы изучения // **Якутский медицинский журнал.** – 2007. – № 2 (18). – С. 60-63.
4. Парфенов М. Г., Чугунова С. А., Судомоина М.А., Кобылина О. В., Гехт А.Б., Гусев Е. И., Фаворова О.О. Генетическая гетерогенность артериальной гипертонии, предшествующей развитию ишемического и геморрагического инсультов // **Молекулярная медицина.** – 2008. – № 2. – С. 55-60.
5. Чугунова С. А., Судомоина М.А., Николаева Т. Я., Парфенов М. Г., Макарычева О. Ю., Гехт А.Б., Фаворова О.О. Полиморфизм некоторых генов системы гемостаза и геморрагический инсульт у якутов // **Якутский медицинский журнал.** – 2009. – № 2 (26). – С. 105-107.
6. Chugunova S.A., Nikolaeva T. Ya. The ethnic differences of stroke in Yakutia // **International Journal of Circumpolar Health.** – 2013. – Vol. 72 (1). – P. 321-324.
7. Чугунова С. А., Николаева Т. Я. Чугунова С. А., Николаева Т. Я., Яковлев А. А., Чемезов А. Н. Системная тромболитическая терапия ишемического инсульта. Клиническое наблюдение по данным Регионального сосудистого центра (Якутск) // **Якутский медицинский журнал.** – 2013. – № 3 (43). – С.119-121.
8. Чугунова С. А., Николаева Т. Я., Данилова А. Л., Куртанов Х.А., Максимова Н. Р., Софронова С. И. Полиморфизмы генов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на чувствительность к антикоагулянтной терапии, у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения // **Якутский медицинский журнал.** – №2 (46). – 2014. – С. 64-67.
9. Чугунова С. А., Николаева Т. Я. Факторы риска развития и разрыва церебральных аневризм // **Якутский медицинский журнал.** – 2015. – №4. – С. 98-102.
10. Chugunova S.A., Nikolaeva T. Ya., Semenov A. Contribution of cerebral vascular anomalies in hemorrhagic stroke structure in different racial groups of Yakutia // **Wiadomosci Lekarskie.** – 2015. – 68 (4). – P. 604-607.
11. Чугунова С. А., Николаева Т. Я., Егорова Т. С. Характеристика внутримозговых гематом, ассоциированных с антикоагулянтной терапией // **Якутский медицинский журнал.** – 2016. – №2. – С.63-67.
12. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М. Д., Чугунова С. А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.) // **Consilium Medicum.** – 2016. – №9. – С. 8-11.
13. Чугунова С. А., Николаева Т. Я., Кузьмина З. М., Егорова Т. С., Клочихина О.А., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год // **Дальневосточный медицинский журнал.** – 2017. – №3. – С. 80-85.
14. Чугунова С. А., Николаева Т. Я., Игнатъева А. В., Попов М. М. Генетические факторы риска тромбофилии у пациентки с ишемическим инсультом молодого возраста (клиническое наблюдение) // **Якутский медицинский журнал.** – 2017. – №3. – С.65-68.
15. Чугунова С.А., Николаева Т.Я. Анализ ассоциации показателей липидного спектра с риском аневризматического субарахноидального кровоизлияния // **Забайкальский медицинский вестник.** – 2019. – №2. – С. 112-118.
16. Чугунова С.А. Этнические особенности локализации аневризм сосудов головного мозга. **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2019. – №11(2). – С.60-64.
17. Николаева Т.Я., Эверстова Т.Е., Чугунова С.А., Чертовских Я.В., Попова Н.В. Этнические особенности носительства сочетаний генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с

кардиоэмболическим ишемическим инсультом // **Consilium Medicum** – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 9-12.

18. Воробьев Э.А., Дашьян В.Г., Саввина Н.В., Макиевский М.Ю., Чугунова С.А., Яхонтов И.С., Герасимов Ф.В., Ефремов С.И. Результаты хирургического лечения пациентов с церебральными аневризмами в остром периоде кровоизлияния, транспортированных на значительное расстояние // **Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»**. – 2021. – № 10 (2). – С. 276-284.

19. Эверстова Т.Е., Николаева Т.Я., Чугунова С.А. Предикторы аспиринорезистентности у пациентов с ишемическим инсультом // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2022. – № 2. – С. 24-33.

20. Воробьев Э.А., Дашьян В.Г., Саввина Н.В., Чугунова С.А., Яхонтов И.С., Макиевский М.Ю. Маршрутизация медицинской эвакуации пациентов с разрывами церебральных аневризм из отдаленной труднодоступной сельской местности // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2022. – № 30 (4). – С. 656-665.

21. Эверстова Т.Е., Николаева Т.Я., Чугунова С.А. Генетические механизмы аспиринорезистентности у пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта // **Практическая медицина**. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 103-108.

22. Воробьев Э.А., Дашьян В.Г., Саввина Н.В., Чугунова С.А., Яхонтов И.С., Макиевский М.Ю., Сотников В.А. Диагностика и оказание помощи пациентам с разрывами церебральных аневризм, проживающих в отдаленной сельской местности // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2022, № 11. – С. 907-915.

23. Чугунова С.А., Максимова М.Ю. Распространенность корригируемых факторов риска у пациентов с инсультом в различных этнических группах // **Нервные болезни**. – 2023, №4. – С.12-17. [K1]

24. Максимова М.Ю., Чугунова С.А. Основные факторы риска внутримозговых кровоизлияний (по данным территориально-популяционного регистра инсульта) // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2024. – № 18(1). – С. 5–11. [K1]



## 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.
ПДРФ	– 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 gen zyme).
АГТ	– ангиотензиноген (angiotensinogen).
AGTR1	– рецептор ангиотензина 1 типа (angiotensin receptor type 1).
AMPD1	– аденозинмонофосфат-дезаминаза 1 (adenosine monophosphate deaminase).
АРОЕ	– аполипопротеин Е (apolipoprotein).

BI	– индекс Бартел (Bartel index).
CAA	– церебральная амилоидная ангиопатия (cerebral amyloid angiopathy)
CI	– доверительный интервал (confidence interval).
CMA	– химаза (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).