

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-4-37-45>

Сетевой популяционный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с разорвавшимися аневризмами мозга с учетом межполовых различий

Контакты:
Юрий Владимирович
Кивелёв
j.v.kivelev@gmail.com

Ю. В. Кивелёв^{1,2}, Е. Н. Байлюк³, А. Л. Кривошапкин^{1,4}, В. Ю. Черebilло⁵

¹Клиника нейрохирургии, АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

²Центр постдипломного образования Медицинского института им. А.П. Зильбера ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; Россия, 185035 Петрозаводск, ул. Красноармейская, 31;

³Клинический госпиталь «Лакhta» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 197229 Санкт-Петербург, Лакhtинский пр-кт, 100а, стр. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁵кафедра нейрохирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Введение. Популяционные характеристики сопутствующих заболеваний у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) освещены в литературе недостаточно широко.

Цель исследования – апробация метода сетевого анализа (СА) в изучении межполовых различий в сопутствующих заболеваниях у пациентов с САК на популяционном уровне.

Материалы и методы. Проведен СА популяционной выборки по типу «больших данных», включающей 628 831 пациента. В ходе анализа были созданы статистические сети сопутствующих заболеваний у 873 пациентов с САК из аневризм разной локализации. Под сопутствующим заболеванием понимали любой дополнительный диагноз, который встречался в выборке у пациентов с разорвавшейся аневризмой как до, так и после САК. На финальной стадии СА были проанализированы все связи сопутствующих заболеваний с диагнозом САК и друг с другом на предмет статистической значимости.

Результаты. Метод СА позволил выявить 336 статистически значимых связей между кодами диагнозов. Количество сопутствующих заболеваний у женщин было в 1,7 раза выше, чем у мужчин. Артериальная гипертензия статистически значимо коррелировала с развитием САК у женщин.

Выводы. Метод СА применим для анализа клинических данных на уровне популяции. В ходе анализа установлено, что для женщин с диагнозом САК характерно наличие большего количества сопутствующих заболеваний, особенно при локализации аневризмы в вертебробазилярном бассейне. Интерпретация полученных результатов должна проводиться с учетом методологических особенностей СА.

Ключевые слова: артериальная аневризма головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние, сопутствующее заболевание, межполовые различия, сетевой анализ

Для цитирования: Кивелёв Ю.В., Байлюк Е.Н., Кривошапкин А.Л., Черebilло В.Ю. Сетевой популяционный анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с разорвавшимися аневризмами мозга с учетом межполовых различий. Нейрохирургия 2025;27(4):37–45.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-4-37-45>

Complex network populational analysis of comorbidities in patients with ruptured cerebral aneurysms, taking into account sex differences

Yu. V. Kivelev^{1,2}, E. N. Bailiuk³, A. L. Krivoshapkin^{1,4}, V. Yu. Cherebillo⁵

¹Neurosurgery Clinic, European Medical Center; 35 Schepkina St., Moscow 129090, Russia;

²Center of Postgraduate Education, A.P. Zilber Medical Institute, Petrozavodsk State University; 31 Krasnoarmeyskaya St., Petrozavodsk 185035, Russia;

³“Lakhta” Hospital of the “Mother and child” Group of Companies; Bld. 1, 100a Lakhtinskiy Ave., Saint Petersburg 197229, Russia;

⁴Peoples’ Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁵Department of Neurosurgery, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L’va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Yuriy Vladimirovich Kivelev *j.v.kivelev@gmail.com*

Background. The population characteristics of comorbidities in patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) are insufficiently underlined in the literature.

Aim. To test the method of complex network analysis (NA) in studying sex differences in comorbidities among patients with SAH at the population level.

Materials and methods. CN analysis was conducted on a population-based “big data” sample, including 628,831 patients. Statistical networks of comorbidities were created for 873 patients with SAH caused by cerebral aneurysms rupture of various localizations. Comorbidities were defined as any additional diagnoses presenting in patients with a ruptured cerebral aneurysm both before and after the SAH event. At the final stage of the CN analysis, all associations of comorbidities with the index diagnosis and with each other were examined for statistical significance.

Results. The CN analysis revealed 336 statistically significant associations between diagnostic codes. The number of comorbidities in women was 1.7 times higher than in men. In cases of vertebrobasilar aneurysms, the difference reached 10 times. Arterial hypertension was statistically correlated with the development of SAH only in women.

Conclusion. The CN method is applicable for analyzing clinical data at the population level. The analysis revealed that women with SAH have a higher number of comorbidities, particularly in cases of vertebrobasilar aneurysms. Interpretation of the results should consider the limitations and advantages of the method.

Keywords: cerebral aneurysm, subarachnoid hemorrhage, comorbidities, sex differences, complex network analysis

For citation: Kivelev Yu.V., Bailiuk E.N., Krivoschapkin A.L., Cherebillo V.Yu. Complex network populational analysis of comorbidities in patients with ruptured cerebral aneurysms, taking into account sex differences. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2025;27(4):37–45.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-4-37-45>

ВВЕДЕНИЕ

Теория сетевого анализа (СА), разработанная на стыке исследований в области математики и теоретической физики, позволила создать методологический инструментарий для применения в медицине, в частности при нейрососудистых заболеваниях [1].

Одним из самых опасных видов нейрососудистой патологии является аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК). Данный тип внутривentricularного кровоизлияния характеризуется высокими показателями летальности, достигающими 40 % в течение первых 30 сут [2, 3], и высокой степенью инвалидизации [4]. Артериальные аневризмы головного мозга встречаются у 3 % населения и становятся причиной 5 % всех эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения [2, 5–7]. По данным литературы, артериальные аневризмы головного мозга чаще встречаются у женщин, и риски САК после 50 лет у них в 2,2 раза выше, чем у мужчин [8, 9].

В последние десятилетия отмечается тенденция снижения количества аневризматических САК практически во всех странах мира. По данным метаанализа N. Etminan и соавт., глобальная заболеваемость САК с 1980 по 2010 г. снизилась с 10,2 до 6,1 случая на 100 тыс. человек в год [3]. При оценке региональных особенностей авторами было отмечено, что за этот период снижение заболеваемости САК в Европе составило 40,6 %, в Азии – 46,2 %, в США – 14,2 %, однако в Японии произошло резкое повышение этого показателя на 59,1 %, причем только у женщин. Важно отметить, что, несмотря на тенденции глобального снижения частоты САК, встречаемость неразрванных

шихся артериальных аневризм, по данным литературы, за последние десятилетия возросла [10]. Таким образом, можно говорить об эпидемиологическом парадоксе, природа которого до конца не понятна. В этом контексте адаптивное современное компьютерное статистическое моделирование больших выборок может открыть новые пути к анализу и пониманию популяционных характеристик заболеваемости САК [11].

Одной из методик анализа больших данных является СА [1, 12, 13]. Метод СА позволяет выявлять достоверные статистические связи между переменными в очень больших и неоднородных выборках, а также эффективно исключать случайные совпадения в массивах данных [13]. Ранее нам удалось продемонстрировать возможности СА в оценке встречаемости сопутствующих диагнозов заболеваний, ассоциированных с диагнозом неразрванных артериальных аневризм на уровне популяции [1]. С учетом вышеприведенных данных литературы по межполовым различиям изучение эпидемиологических характеристик заболеваний, сопутствующих САК, может расширить понимание данного заболевания.

Цель исследования – апробация метода СА в изучении межполовых различий в сопутствующих заболеваниях (СЗ) у пациентов с САК на популяционном уровне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – ретроспективное популяционное лонгитюдное. Набор данных по типу «большие данные» был осуществлен по согласованию

с локальным центром исследований из регистра всех пациентов Юго-Западного медицинского округа Финляндии с зоной покрытия 870 тыс. человек. Все пациенты, которые в период с 01.01.2004 по 31.07.2019 контактировали с медицинскими организациями данного региона, были включены в регистр из хранилища цифровых данных регионального медицинского учреждения. В последующий анализ были включены данные только тех пациентов, у которых имелся какой-либо диагноз, закодированный по системе международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Для унификации кодов уровень точности кодировки диагноза на первичном этапе отбора пациентов был установлен как XNN (X – буква, обозначающая класс диагноза, NN – первые 2 цифры рубрики). Данные были распределены по возрастным группам пациентов (0–9, 10–19, 20–29 лет и т.д.) отдельно для мужчин и женщин. Информация обо всех диагнозах, зарегистрированных у пациентов, была сохранена в соответствующих группах по возрасту. Например, если пациенту был установлен диагноз № 1 в возрасте 55 лет и диагноз № 2 в возрасте 65 лет, то по нашей системе разделения данных один информационный сигнал (диагноз № 1) был включен в когорту 50–59 лет и оба сигнала (диагнозы № 1 и 2) были включены в когорту 60–69 лет.

Благодаря такому подходу появилась возможность максимально широко охватить зарегистрированные диагнозы у каждого конкретного пациента во всех возрастных когортах. Этот подход подошел для 628 831 пациента из общей выборки. Затем в полученном материале было выявлено 873 пациента с САК из аневризм разной локализации. Диагноз САК был установлен как индексный. Уровень точности кодировки на этом этапе расширен до трехзначной рубрики (например, I60.5). Любой другой диагноз, зарегистрированный как до, так и после САК, определяли как сопутствующий.

Для выявления корреляций индексного и сопутствующих диагнозов к полученной выборке был применен статистический метод СА [1]. Были созданы сети кодов диагнозов, где связь между каждым заданным кодом диагноза (узлом) по МКБ-10 и любым другим кодом диагноза (узлом) в популяции обозначалась как связь между узлами в статистической сети. При этом сама связь между узлами обозначала наличие хотя бы у одного пациента из всей выборки (628 831 человек) одновременно 2 диагнозов – заданного и случайно распределенного в популяции.

Для расчета взвешенности связей и определения статистической значимости (p -значений) использовали метод М. Tumminello и соавт. [9]. Статистическая валидация сети была выполнена по методу частоты ложных отклонений (false discovery rate, FDR). С его помощью была осуществлена валидация всех возможных и полученных p -значений в отношении каждой

связи между кодами диагнозов (рис. 1). Актуальный порог p -значения был увеличен в линейной последовательности. При достижении определенного уровня ($p > 0,001$) были идентифицированы подлежащие удалению ложноположительные связи в исходной сети.

После статистической обработки согласно вышеуказанным условиям были созданы так называемые эгосети диагнозов, где были представлены связи индексного кода диагноза с остальными диагнозами, а также связи последних друг с другом. В качестве индексных кодов диагнозов использовали 7 кодов по МКБ-10, соответствующих аневризматическим САК, включая I60.0 (САК из каротидного синуса и бифуркации), I60.1 (САК из средней мозговой артерии (СМА)), I60.2 (САК из передней соединительной артерии), I60.3 (САК из задней соединительной артерии), I60.4 (САК из базилярной артерии), I60.5 (САК из позвоночной артерии), I60.6 (САК из других внутричерепных артерий).

Разделение диагнозов по локализации внутричерепных сосудов было обусловлено различными эпидемиологическими, патофизиологическими и гемодинамическими характеристиками артериальных аневризм разных артерий головного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего между кодами СЗ по всем 7 заданным кодам было подтверждено 336 связей (табл. 1). Связи в сетях распределялись неравномерно и зависели от локализации разорвавшейся аневризмы. Так, наибольшее количество кодов СЗ, а именно 97, встретилось при разрыве аневризмы СМА (код I60.1). Меньше всего кодов диагнозов СЗ, а именно 11, было при разрыве аневризмы позвоночной артерии (код I60.5). За исключением диагноза I60.6, где количество кодов СЗ у мужчин и женщин было одинаковым, при всех остальных локализациях аневризм количество кодов СЗ у женщин превышало таковое у мужчин (медиана – 1,7 раза). При локализации аневризмы в области внутренней сонной артерии (ВСА) этот показатель составил 1,4 раза, при локализации в СМА – 1,7 раза и при локализации на передней соединительной артерии – 1,4 раза. При локализации аневризмы в вертебробазилярном бассейне разница возрастала, составив превышение в 3 раза – при локализации в задней мозговой артерии, в 4 раза – при локализации в области базилярной артерии и в 10 раз – при локализации в области позвоночной артерии. Распределение диагнозов СЗ и уровня выявленных и пороговых p -значений представлено в табл. 2 на примере заданного диагноза I60.5.

Подавляющее большинство кодов диагнозов СЗ среди всех вариантов локализации аневризм указывало непосредственно на диагноз САК (I60.0–I60.9). Причем в некоторых случаях код, указывающий на разрыв аневризмы какой-то одной локализации, зачастую был статистически значимо связан с кодом САК из

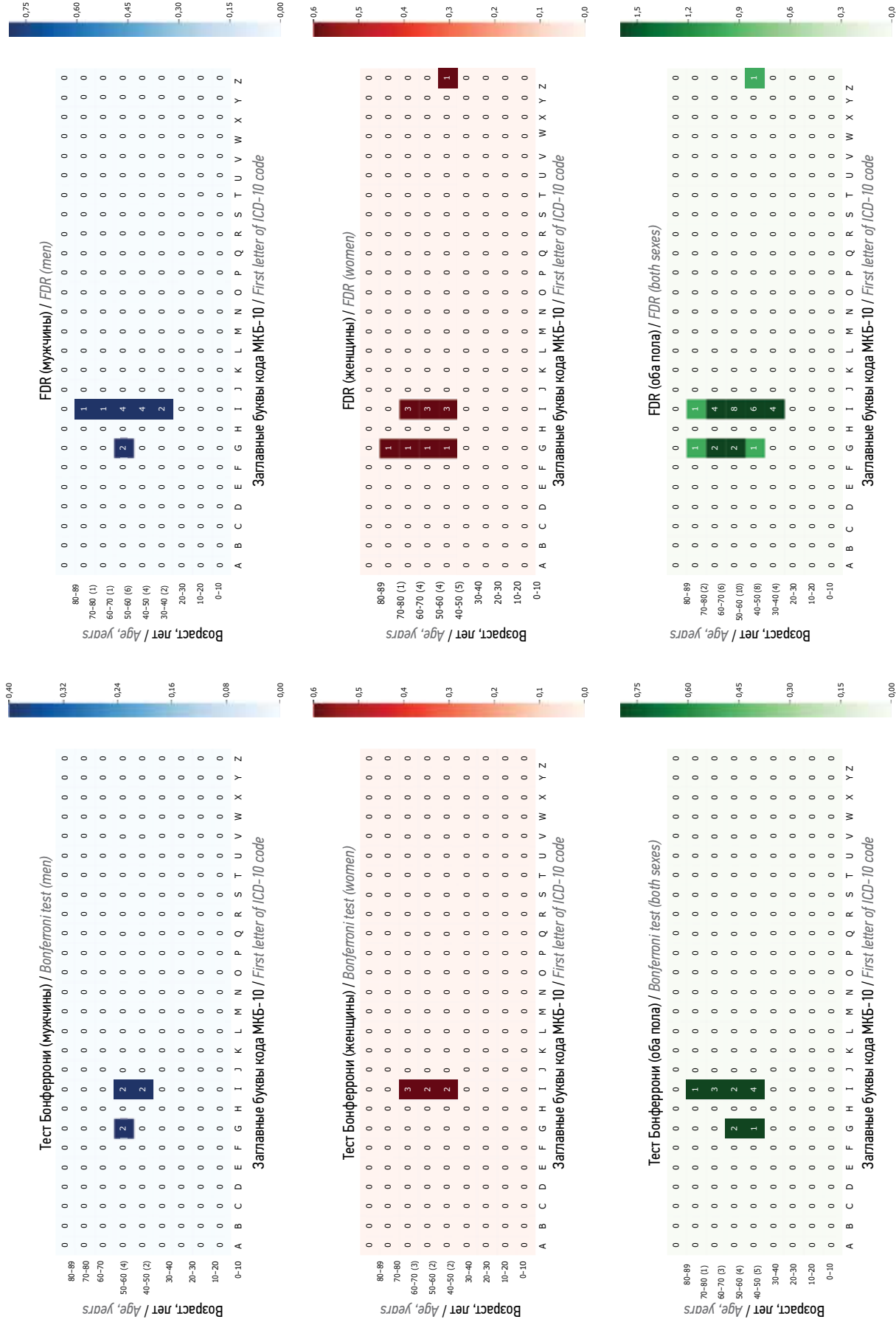


Рис. 1. Тепловая карта связей соответствующих заболеваний с диагнозом I60.6 по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). FDR – метод частоты ложных отклонений (false discovery rate)

Fig. 1. Heatmap of comorbidities in network of I60.6 diagnosis according to International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10). FDR – false discovery rate

Таблица 1. Сопутствующие заболевания у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием из артерий разной локализации
Table 1. Comorbidities among subarachnoid hemorrhage patients with different aneurysm localization

Код диагноза по МКБ-10 ICD-10 code	Локализация аневризмы Aneurysm localization	Мужчины, <i>n</i> Men, <i>n</i>	Женщины, <i>n</i> Women, <i>n</i>	Всего, <i>n</i> Total, <i>n</i>	Коэффициент (женщины/мужчины) Ratio (women/men)
I60.0	ВСА ICA	38	53	91	1,4
I60.1	СМА MCA	36	61	97	1,7
I60.2	ПСА ACA	28	40	68	1,4
I60.3	ЗМА PCA	4	12	16	3
I60.4	БА BA	5	20	25	4
I60.5	ПА VA	1	10	11	10
I60.6	Другая Other	14	14	28	1
<i>Всего</i> <i>Total</i>		<i>126</i>	<i>210</i>	<i>336</i>	—

Примечание. МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра; ВСА – внутренняя сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; ПСА – передняя соединительная артерия; ЗМА – задняя мозговая артерия; БА – базилярная артерия; ПА – позвоночная артерия.

Note. ICD-10 – International Classification of Diseases 10th revision; ICA – internal carotid artery; MCA – middle cerebral artery; ACA – anterior communicating artery; PCA – posterior cerebral artery; BA – basilar artery; VA – vertebral artery.

аневризмы другой локализации. Это очевидно отражает реальную клиническую ситуацию, когда локализация разорвавшейся аневризмы уточняется после проведения дополнительных исследований и/или в случае множественных аневризм. Соответственно, в базе данных могут присутствовать оба кода диагноза, которые в последующем учитываются при СА. Кроме того, были зарегистрированы связи с кодом I67.1 – неразорвавшиеся артериальные аневризмы, что также указывает на наличие множественных аневризм у пациента, который перенес САК вследствие разрыва аневризмы заданной локализации, а остальные аневризмы были позже закодированы с помощью соответствующего кода.

Диагнозы, связанные с последствиями и осложнениями САК, включали в числе прочих I61.0 (внутричерепное кровоизлияние в полушарии субкортикальное), G94.2 (гидроцефалия), Z98.2 (наличие устройства для дренажа спинномозговой жидкости), G00.9 (бактериальный менингит), G40.2 (локализованная (фокальная, парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками).

Артериальная гипертензия (АГ) (I10) была выявлена только у женщин в возрасте 40–69 лет – чаще всего при локализации аневризмы в бассейне СМА и базилярной артерии. У мужчин связи САК с АГ не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы продемонстрировали возможности СА в изучении СЗ у пациентов с аневризматическим САК на популяционном уровне. Согласно полученным результатам, статистически подтвержденный набор кодов диагнозов СЗ в этой группе пациентов в основном включал состояния, относящиеся либо непосредственно к САК, либо к его последствиям.

Обнаружены межполовые различия по количеству СЗ в зависимости от локализации разорвавшейся аневризмы. В целом межполовые различия у пациентов с САК достаточно подробно освещены в литературе [8, 9]. Одной из возможных причин их наличия является снижение уровня эстрогена в период менопаузы, что может способствовать формированию и разрыву аневризм [14, 15]. Это подтверждают результаты исследований, согласно которым женщины с поздним менархе и ранней менопаузой имеют повышенный риск САК из-за сокращения периода кумулятивной эстрогенной экспозиции на протяжении жизни [16]. Лабораторные эксперименты показали, что введение базодоксифена (агониста эстрогеновых рецепторов) грызунам с удаленными яичниками снизило риск САК на 17 % по сравнению с контрольной группой [17]. Интерес также представляют работы по анализу роли изофлавонов, содержащихся в пищевых бобовых культурах (фасоль, горох, соя и т. п.) и обладающих выра-

Таблица 2. Сопутствующие заболевания сети диагноза I60.5

Table 2. Comorbidities in network of I60.5

Возраст, лет Age, year	Пол Sex	Коморбидность (код по МКБ-10) Comorbidity (ICD-10 code)	<i>p</i>	Порог значения <i>p</i> Threshold of <i>p</i> -value
40–49	Женский Female	I69.0	5,52 e-08	7,07 e-06
40–49	Женский Female	I60.7	5,71 e-07	8,63 e-06
50–59	Женский Female	I60.9	3,02 e-10	5,28 e-06
50–59	Женский Female	I69.0	3,20 e-10	5,30 e-06
60–69	Мужской Male	I60.4	2,30 e-10	6,31 e-06
60–69	Женский Female	I69.0	3,68 e-07	9,78 e-06
60–69	Женский Female	I60.9	4,67 e-07	1,00 e-05
60–69	Женский Female	I61.5	1,17 e-06	1,09 e-05
60–69	Женский Female	T85.0	2,04 e-06	1,15 e-05
60–69	Женский Female	G94.2	1,54 e-08	7,50 e-06
70–79	Женский Female	I60.9	6,23 e-09	7,03 e-06

Примечание. МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра; I60.5 – субарахноидальное кровоизлияние из позвоночной артерии; I69.0 – последствия субарахноидального кровоизлияния; I60.7 – субарахноидальное кровоизлияние из внутримозговой артерии неуточненной; I60.9 – субарахноидальное кровоизлияние неуточненное; I60.4 – субарахноидальное кровоизлияние из базилярной артерии; I61.5 – внутримозговое кровоизлияние внутримозговое; T85.0 – осложнение механического происхождения, связанное с внутримозговым желудочковым шунтом; G94.2 – гидроцефалия.

Note. ICD-10 – International Classification of Diseases 10th revision; I60.5 – subarachnoid hemorrhage from the vertebral artery; I69.0 – sequelae of nontraumatic subarachnoid hemorrhage; I60.7 – nontraumatic subarachnoid hemorrhage from unspecified intracranial artery; I60.9 – nontraumatic subarachnoid hemorrhage, unspecified; I60.4 – subarachnoid hemorrhage from basilar artery; I61.5 – nontraumatic intracerebral hemorrhage, intraventricular; T85.0 – mechanical complication of ventricular intracranial (communicating) shunt; G94.2 – hydrocephalus in other diseases classified elsewhere.

женной эстрогенной активностью и сродством к соответствующим рецепторам тканей [18, 19]. Поступая с пищей, такой фитостероид, как даидзеин, подвергается перевариванию кишечной флорой с образованием эквола, который после абсорбции связывается с эстрогеновыми β -рецепторами [20]. В экспериментальном исследовании на животных К. Yokosuka и соавт. обнаружили, что даидзеин и его метаболит эквол снижают риск развития артериальных аневризм [21]. В свете выявленной нами тенденции к большему количеству диагнозов САК вертебробазиллярного бассейна у женщин мы предполагаем, что сосуды этой локализации могут быть более чувствительны к колебаниям эстрогенного воздействия. Основу такого предположения составляют опубликованные данные о наличии эстрогеновых β -рецепторов в перicyтах сосудов мозга, которые при воздействии эстрадиола улучшают целостность эндотелия [22]. На данный момент исследо-

ваний, указывающих на особенности распределения эстрогеновых β -рецепторов по сосудам головного мозга, в доступной литературе мы не обнаружили. По нашему мнению, уместно предположить, что определенную роль может играть некое генетически детерминированное снижение концентрации и/или инактивация эстрогеновых рецепторов в стенке преимущественно сосудов заднего круга кровообращения у женщин в менопаузе, что повышает риск САК.

По данным литературы, роль генетических факторов в межполовых различиях при САК обнаруживается прежде всего в особенностях протекания воспалительных процессов в сосудистой стенке [23, 24]. В работе, посвященной изучению влияния аспирина на поведение артериальных аневризм, у женщин было зафиксировано более выраженное снижение экспрессии гена *15-PGDH* (15-гидроксипростагландин дегидрогеназы) и повышенное содержание воспалительных

медиаторов (СОХ-2, CD-68, MMP-9, MCP-1, NF- κ B). Поскольку воспалительный процесс является одним из основных механизмов, лежащих в основе патофизиологических изменений сосудистой стенки и формирования аневризмы, обнаружение ассоциированных с полом вариаций генетического регулирования воспалительного ответа открывает новые пути изучения механизмов этого заболевания.

По сравнению с ранее проведенным нами анализом неразорвавшихся артериальных аневризм с использованием метода СА [1] полученный набор кодов диагнозов СЗ при САК не так разнообразен. При неразорвавшихся артериальных аневризмах наряду с известными ассоциированными с васкулярными рисками патологиями, такими как гипертоническая болезнь, табакокурение, атеросклероз, были обнаружены такие состояния, как хроническая обструктивная болезнь легких у некурильщиков, депрессивные расстройства, а также хроническая стрептококковая инфекция [1]. При анализе САК подобных статистически значимых корреляций не зафиксировано. Более того, такой широко признанный фактор риска, как табакокурение, в нашем анализе не был ассоциирован с САК ни в одной из подгрупп. Наиболее вероятно это связано с недостатками в регистрации диагноза табакокурения в виде отдельного кода МКБ, а упоминание о курении в текстовом виде не учитывалось в СА согласно дизайну исследования. Подчеркнем, что при изучении межполовых различий при САК фактор курения занимает немаловажное место. По данным литературы, рост артериальных аневризм и риск САК повышаются у курильщиков в 3–4 раза [25]. При этом в исследовании J.S. Satarano и соавт. в выборке из 1014 пациентов с САК было 69 % женщин, но курильщиками почти на 10 % чаще были мужчины. Медиана возраста женщин составила 56,6 года и число курящих среди них было существенно меньше, чем среди мужчин [8]. N. Etminan и соавт. в работе, посвященной глобальным тенденциям заболеваемости САК, обнаружили, что у женщин в Японии с 1980 по 2010 г. был отмечен рост числа САК почти на 60 % [3]. Несмотря на то что процент курильщиков в Японии в этом исследовании был несколько выше, чем в остальных регионах (26,1 и 19,3 % соответственно), это не могло объяснить столь выраженного роста числа случаев САК у женщин. Среди прочих факторов авторы этой работы зафиксировали снижение числа САК также при популяционном снижении показателей артериального давления [3].

В нашем исследовании АГ статистически значимо коррелировала с САК у женщин старше 50 лет. Отсутствие этой связи у мужчин в нашем исследовании противоречит клиническому опыту, и причина подобного результата кроется, скорее всего, в недостатках метода СА. Согласно данным литературы, АГ является мощным фактором риска разрыва аневризм и развития САК [5]. При АГ гемодинамический стресс воздействует на со-

суды головного мозга, вызывая сужение их калибра и снижение эластичности сосудистой стенки [26]. При продолжительном воздействии АГ ухудшаются процессы ауторегуляции сосудов головного мозга [27]. Отметим, что как в условиях АГ, так и в норме кровоток по сосудам головного мозга может иметь межполовые различия. Диаметр ВСА обычно меньше у женщин, что создает на 50 % большую гемодинамическую нагрузку на бифуркацию ВСА, чем у мужчин [6, 28]. Измерения скорости кровотока в сосудах мозга также показывают четкие межполовые различия. Так, в работе J.R. Sebral и соавт. были определены средние значения скорости кровотока в САА на уровне 75 см/с у женщин и 64 см/с – у мужчин, во ВСА – 42 см/с у женщин и 34 см/с – у мужчин [29]. При АГ, в условиях нарушения ауторегуляции и изменения калибра магистральных сосудов головного мозга, анатомические особенности могут выступать в качестве предпосылок к более выраженным нарушениям гемодинамики у женщин и как минимум опосредованно повышать риски САК. В совокупности с гормональными влияниями вышеуказанные факторы сопряжены с предрасположенностью артериальных аневризм к разрыву у женщин после 50 лет, что нашло свое подтверждение и в результатах нашего исследования.

Полученные нами результаты могут иметь прикладное значение для клинической практики в нейрохирургии, и в первую очередь в рамках современной концепции индивидуализированных подходов к лечению. С учетом выявленных межполовых различий в коморбидных состояниях рекомендуется более тщательный мониторинг СЗ у женщин, особенно при аневризмах в вертебробазилярном бассейне. Кроме того, дополнительные исследования роли эстрогенов и их рецепторов в формировании и разрыве аневризм могут служить основой для разработки новых профилактических стратегий и режимов диспансеризации соответствующих групп населения.

Метод СА имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Этот метод относительно чувствителен к качеству заполнения данных в регистрах. Точность и полнота кодирования диагнозов, а также систематические ошибки или пробелы в данных в нашем исследовании могли непосредственно отразиться на выявляемых связях. Кроме того, один из значимых недостатков метода СА – слабая выявляемость ложноотрицательных связей. Например, несмотря на известные эпидемиологические данные о связи между САК и табакокурением, в нашем анализе такая связь не обнаружена, что может быть обусловлено недостатками в кодировании данных в медицинских регистрах клиницистами и недостаточной чувствительностью метода к редким или нечасто фиксируемым факторам. Важно подчеркнуть, что метод СА не позволяет установить причинно-следственные связи, а лишь фиксирует статистические

корреляции. Одним из ограничений нашего исследования является региональная особенность выборки. Несмотря на то что объем набора данных велик (628 831 пациент), эти данные были получены из регистра конкретного региона, что требует определенной осторожности в обобщении полученных результатов в отношении других популяций. Выявленные различия в частоте сопутствующих диагнозов в зависимости от пола и локализации аневризмы требуют дальнейшего подтверждения с использованием проспективных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании продемонстрированы возможности метода СА при популяционном анализе САК

и других сопутствующих патологических состояний. При обработке данных 628 831 пациента обнаружено 873 случая САК из аневризм различных локализаций, среди которых выявлено 336 статистически значимых связей с СЗ. В ходе анализа выяснилось, что для женщин с диагнозом САК характерно большее количество СЗ, особенно при локализации аневризм в вертебробазиллярном бассейне. В качестве причин рассматриваются гемодинамические, эндокринологические и генетические межполовые различия. Полученные данные могут быть использованы для дальнейших исследований этиологии и механизмов развития и разрыва артериальных аневризм.

Литература | References

1. Kivelev J., Saarenpää I., Karlsson A. et al. Complex networks approach to study comorbidities in patients with unruptured intracranial aneurysms. *Sci Rep* 2024;14(1):9175. DOI: 10.1038/s41598-024-59919-2
2. Van Gijn J., Kerr R.S., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369(9558):306–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6
3. Etminan N., Brown R.D. Jr., Beseoglu K. et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology* 2015;85(10):881–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001891
4. Suarez J.I., Tarr R.W., Selman W.R. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006;354(4):387–96. DOI: 10.1056/NEJMra052732
5. Lawton M.T., Vates G.E. Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2017;377(3):257–66. DOI: 10.1056/NEJMcp1605827
6. Peng C., Zhao Y., Li F. et al., Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and sex differences: analysis of epidemiology, outcomes, and risk factors. *Neurocrit Care* 2024;41(1):119–28. DOI: 10.1007/s12028-023-01929-5
7. Rinkel G.J., Djibuti M., Algra A., van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998;29(1):251–6. DOI: 10.1161/01.str.29.1.251
8. Catapano J.S., Winkler E.A., Rudy R.F. et al. Sex differences in patients with and without high-risk factors associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2024;166(1):125. DOI: 10.1007/s00701-024-06021-1
9. Vlak M.H., Algra A., Brandenburg R., Rinkel G.J. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011;10(7):626–36. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0
10. Laukka D., Kivelev J., Rahi M. et al. Detection rates and trends of asymptomatic unruptured intracranial aneurysms from 2005 to 2019. *Neurosurgery* 2024;94(2):297–306. DOI: 10.1227/neu.0000000000002664
11. Кивелев, Ю.В., Сааренпя И., Кривошапкин А.Л. Формирование набора больших данных для клинических исследований на примере аневризм сосудов головного мозга. *Сибирский научный медицинский журнал* 2023;43(3):86–94. DOI: 10.18699/SSMJ20230311
Kivelev J.V., Saarenpää I., Krivoschapkin A.L. Establishing of big data clinical dataset in brain vessel aneurysm research. *Sibirski nauchnyi medicinskij jurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2023;43(3):86–94. (In Russ.). DOI: 10.18699/SSMJ20230311
12. Barab si A.L. Network medicine – from obesity to the “diseasome”. *New Engl J Med* 2007;357(4):404–7. DOI: 10.1056/NEJMe078114
13. Tumminello M., Micciché S., Lillo F. et al., Statistically validated networks in bipartite complex systems. *PloS One* 2011;6(3):e17994. DOI: 10.1371/journal.pone.0017994
14. Tabuchi S. Relationship between postmenopausal estrogen deficiency and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Behav Neurol* 2015;2015:720141. DOI: 10.1155/2015/720141
15. Tada Y., Wada K., Shimada K. et al., Estrogen protects against intracranial aneurysm rupture in ovariectomized mice. *Hypertension* 2014;63(6):1339–44. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03300
16. Algra A.M., Klijn C.J., Helmerhorst F.M. et al. Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 2012;79(12):1230–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31826aace6
17. Maekawa H., Tada Y., Yagi K. et al., Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, reduces cerebral aneurysm rupture in Ovariectomized rats. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):197. DOI: 10.1186/s12974-017-0966-7
18. Jackson R.L., Greiwe J.S., Schwen R.J. Emerging evidence of the health benefits of S-equol, an estrogen receptor β agonist. *Nutr Rev* 2011;69(8):432–48. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00400.x
19. Mayo B., Vázquez L., Flórez A.B. Equol: a bacterial metabolite from the daidzein isoflavone and its presumed beneficial health effects. *Nutrients* 2019;11(9):2231. DOI: 10.3390/nu11092231
20. Setchell K.D., Clerici C., Lephart E.D. et al. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5):1072–9. DOI: 10.1093/ajcn/81.5.1072
21. Yokosuka K., Rutledge C., Kamio Y. et al. Roles of phytoestrogen in the pathophysiology of intracranial aneurysm. *Stroke* 2021;52(8):2661–70. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032042
22. Kurmann L., Okoniewski M., Dubey R.K. Estradiol inhibits human brain vascular pericyte migration activity: a functional and transcriptomic analysis. *Cells* 2021;10(9):2314. DOI: 10.3390/cells10092314
23. Hasan D.M., Mahaney K.B., Brown R.D. Jr. et al., Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke* 2011;42(11):3156–62. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.619411
24. Chalouhi N., Starke R.M., Correa T. et al. Differential sex response to aspirin in decreasing aneurysm rupture in humans and mice. *Hypertension* 2016;68(2):411–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07515

25. Woo D., Khoury J., Haverbusch M.M. et al., Smoking and family history and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2009;72(1):69–72. DOI: 10.1212/01.wnl.0000338567.90260.46
26. Cipolla M.J., Liebeskind D.S., Chan S.L. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38(12): 2129–49. DOI: 10.1177/0271678X18800589
27. Vaumbach G.L., Faraci F.M., Heistad D.D. Effects of local reduction in pressure on endothelium-dependent responses of cerebral arterioles. *Stroke* 1994;25(7):1456–61; discussion 1461–2. DOI: 10.1161/01.str.25.7.1456
28. Lindekleiv H.M., Valen-Sendstad K., Morgan M.K. et al. Sex differences in intracranial arterial bifurcations. *Gend Med* 2010;7(2):149–55. DOI: 10.1016/j.genm.2010.03.003
29. Cebral J.R., Castro M.A., Putman C.M., Alperin N. Flow-area relationship in internal carotid and vertebral arteries. *Physiol Meas* 2008;29(5):585–94. DOI: 10.1088/0967-3334/29/5/005

Благодарность. Авторы выражают признательность J. Piilo, R.N. Mantegna, A. Karlsson, P. Crisafulli, F. Musciotto за создание и анализ базы данных и осуществление сетевого статистического анализа.

Acknowledgements. The authors thank J. Piilo, R.N. Mantegna, A. Karlsson, P. Crisafulli, and F. Musciotto for creating and analyzing the database and conducting the network statistical analysis.

Вклад авторов

Ю.В. Кивелёв: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста статьи;

Е.Н. Байлюк, А.Л. Кривошапкин, В.Ю. Черebilло: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Kivelev: development of the research concept and design, data collection and processing, statistical data processing, writing and editing of the article;

E.N. Bailyuk, A.L. Krivoshapkin, V.Yu. Cherebillo: editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Кивелёв / Yu.V. Kivelev: <https://orcid.org/0000-0002-5499-9628>

Е.Н. Байлюк / E.N. Bailyuk: <https://orcid.org/0009-0001-7863-2089>

А.Л. Кривошапкин / A.L. Krivoshapkin: <https://orcid.org/0000-0003-0789-8039>

В.Ю. Черebilло / V.Yu. Cherebillo: <https://orcid.org/0000-0001-6803-9954>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено этическим комитетом университетской клиники г. Турку (Финляндия) (протокол № T152/2017). Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Turku (Finland) (Protocol No. T152/2017). The study was retrospective.

Статья поступила: 24.03.2025. **Принята к публикации:** 28.08.2025. **Опубликована онлайн:** 25.12.2025.

Article submitted: 24.03.2025. **Accepted for publication:** 28.08.2025. **Published online:** 25.12.2025.