

Когнитивни нарушения при жени с артериална хипертония

Д-Р ТЕОДОРА ЯНЕВА-СИРАКОВА, ДМ

ПРОФ. Д-Р РУМЯНА ТЪРНОВСКА-КЪДРЕВА, ДМ

ОСНОВНИ ДАННИ (1)

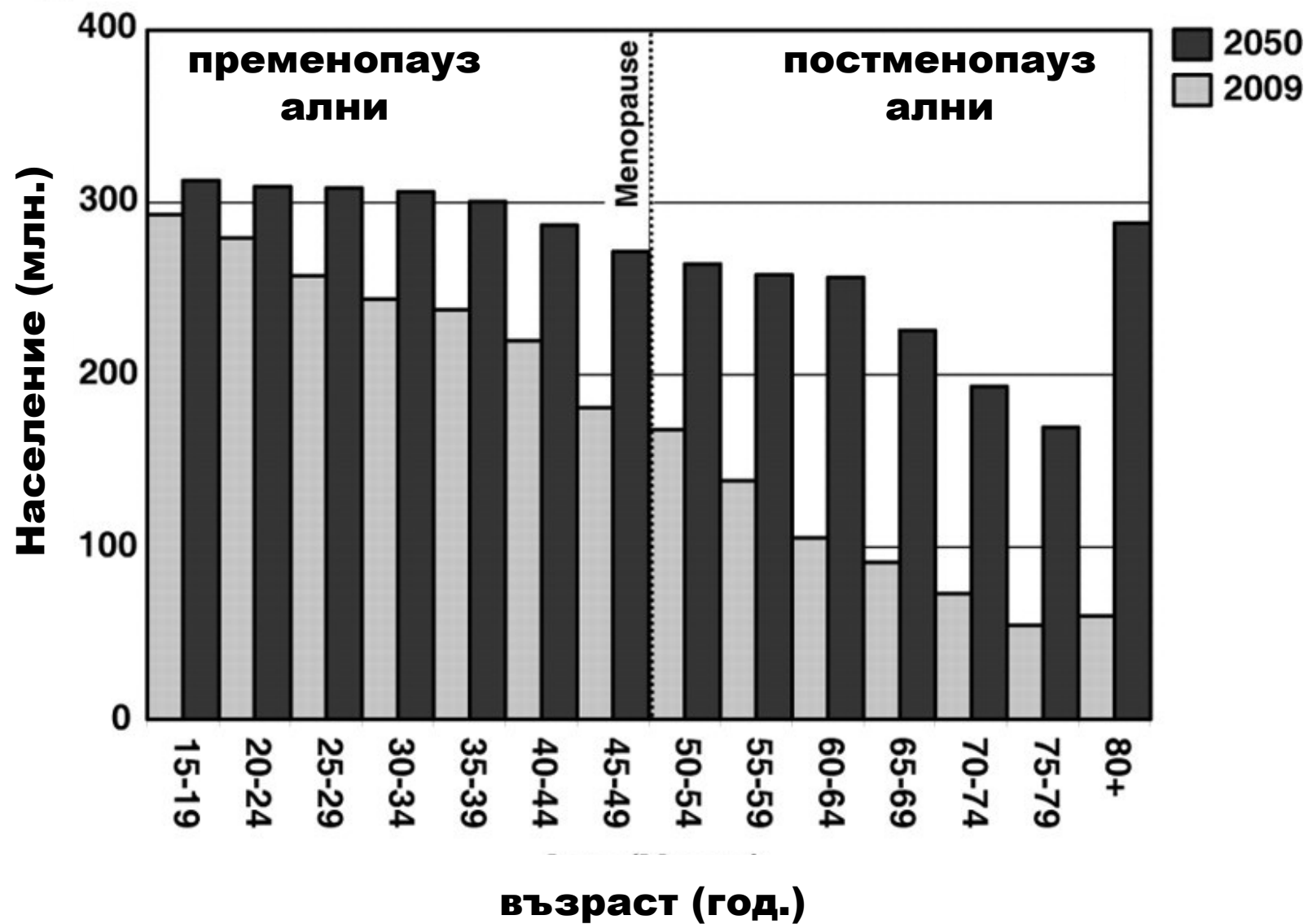
- Към 2050 г. се очаква населението на света да се увеличи с 50% и да достигне 9,4 млрд., от които около 1 млрд. ще са жени в постменопауза.
- Възрастта остава един от най-важните фактори за развитие на АХ през постменопаузата.
- Тенденциите са за увеличаване на болестността от АХ, което заедно с повишаване честотата на затлъстяването и липсата на физическа активност значително повишават сърдечно-съдовата болестност.
- АХ често се съпътства от други сърдечно-съдови рискови фактори, които имат кумулативен ефект.
- Най-висока е болестността от АХ във възрастовите групи над 60 г.
- Повече от 25% от възрастните жени са с АХ по данни на WHO.
- В US около 75% от жените в постменопауза са хипертонички.

ОСНОВНИ ДАННИ (2)

- Честотата на свързаните с АХ сърдечно-съдови инциденти е по-висока при постменопаузалните жени в сравнение с тази при мъжете на същата възраст.
- АХ е водеща причина за смърт при жените.
- Срезови проучвания показват двукратно повишаване на риска от развитие на АХ с настъпване на менопаузата.
- По-ранното начало на менопаузата и по-дългият постменопаузален период са свързани с по-високи стойности на АН.
- Около 130 млн. жени в западните общества са с неоптимален контрол на АН. През следващите 20 г. броят им ще се увеличи до 160 млн.
- По наши данни от изследване на 931 пациенти с АХ на средна възраст 65,90 г., от които 584 (62,73%) жени, тези с неоптимален контрол на стойностите са 35,62%.

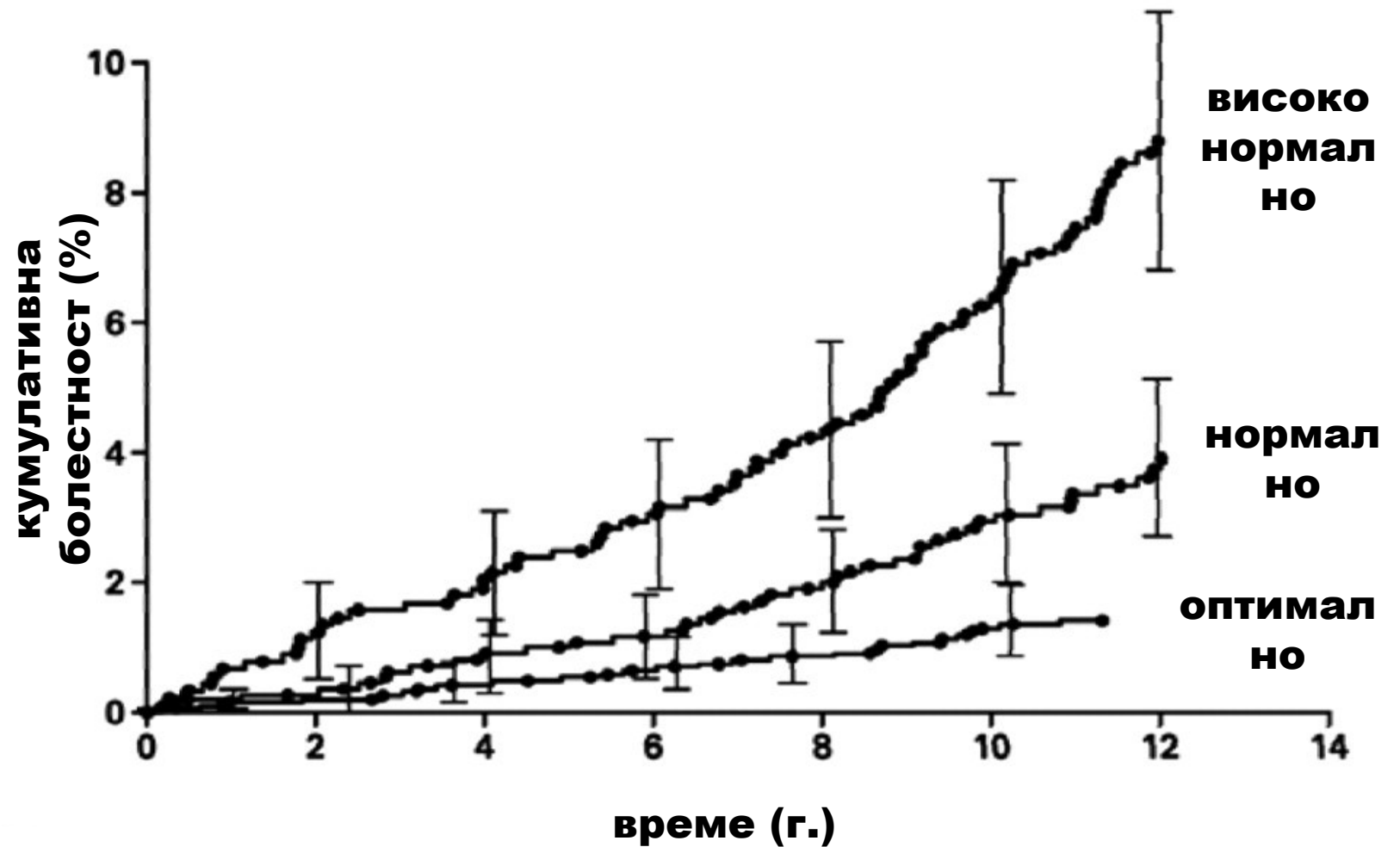
Очакван брой
жени в
различните
възрастови групи.

US Census Bureau



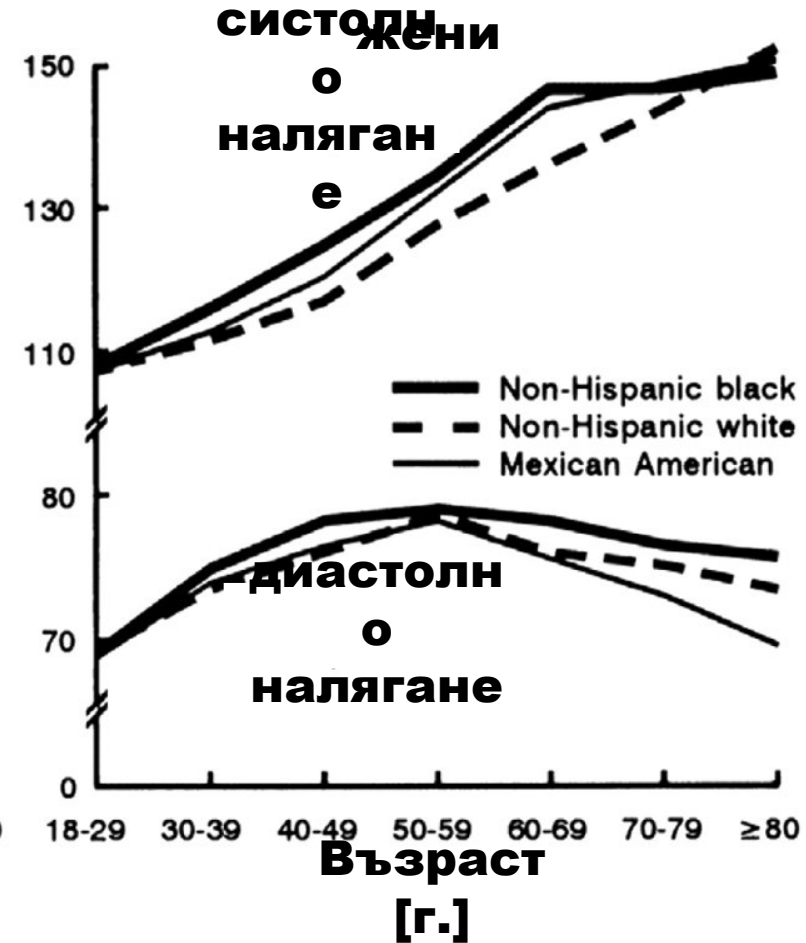
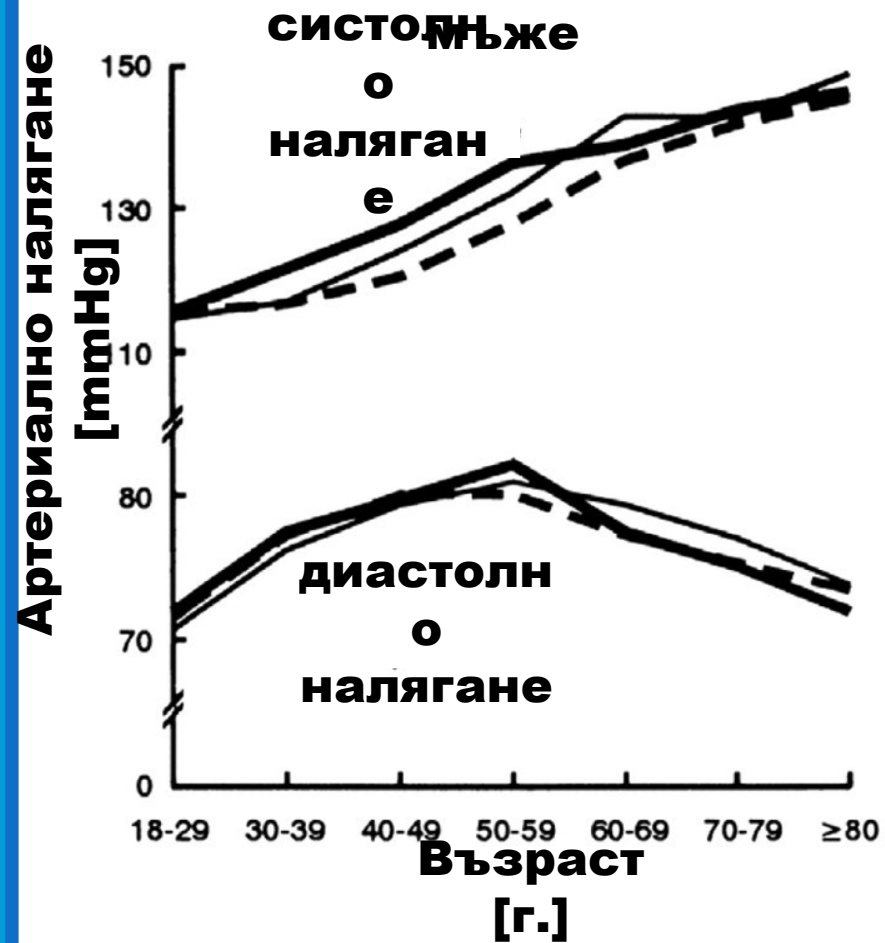
Кумулативен ефект на сърдечно-съдовите инциденти при жени без АХ според стойностите на АН.

Barton M , and Meyer M R
Hypertension. 2009;54:11-18



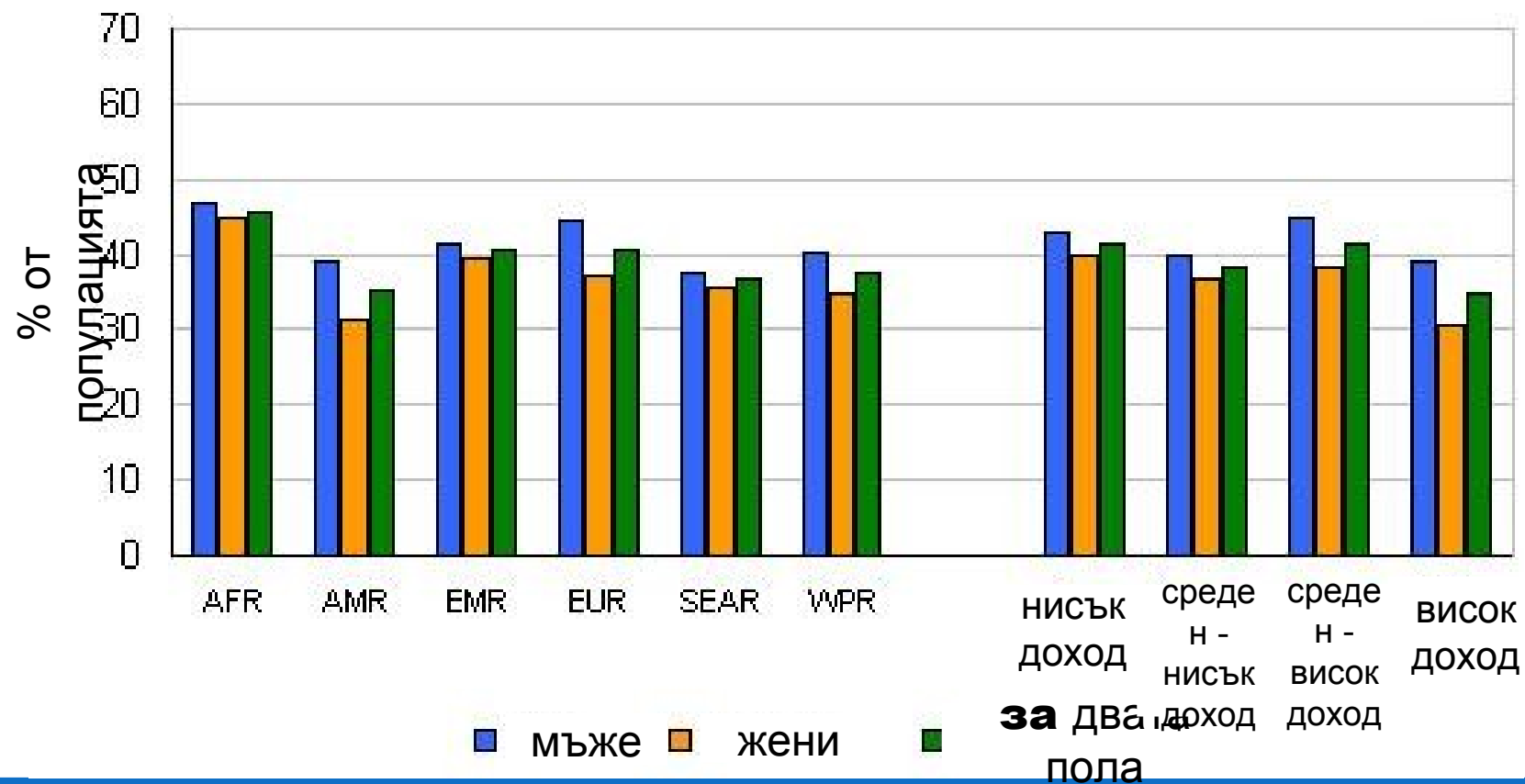
Зависима от
възрастта
промяна в
стойностите на
АН при мъже и
при жени.

Barton M , and Meyer M R
Hypertension. 2009;54:11-18

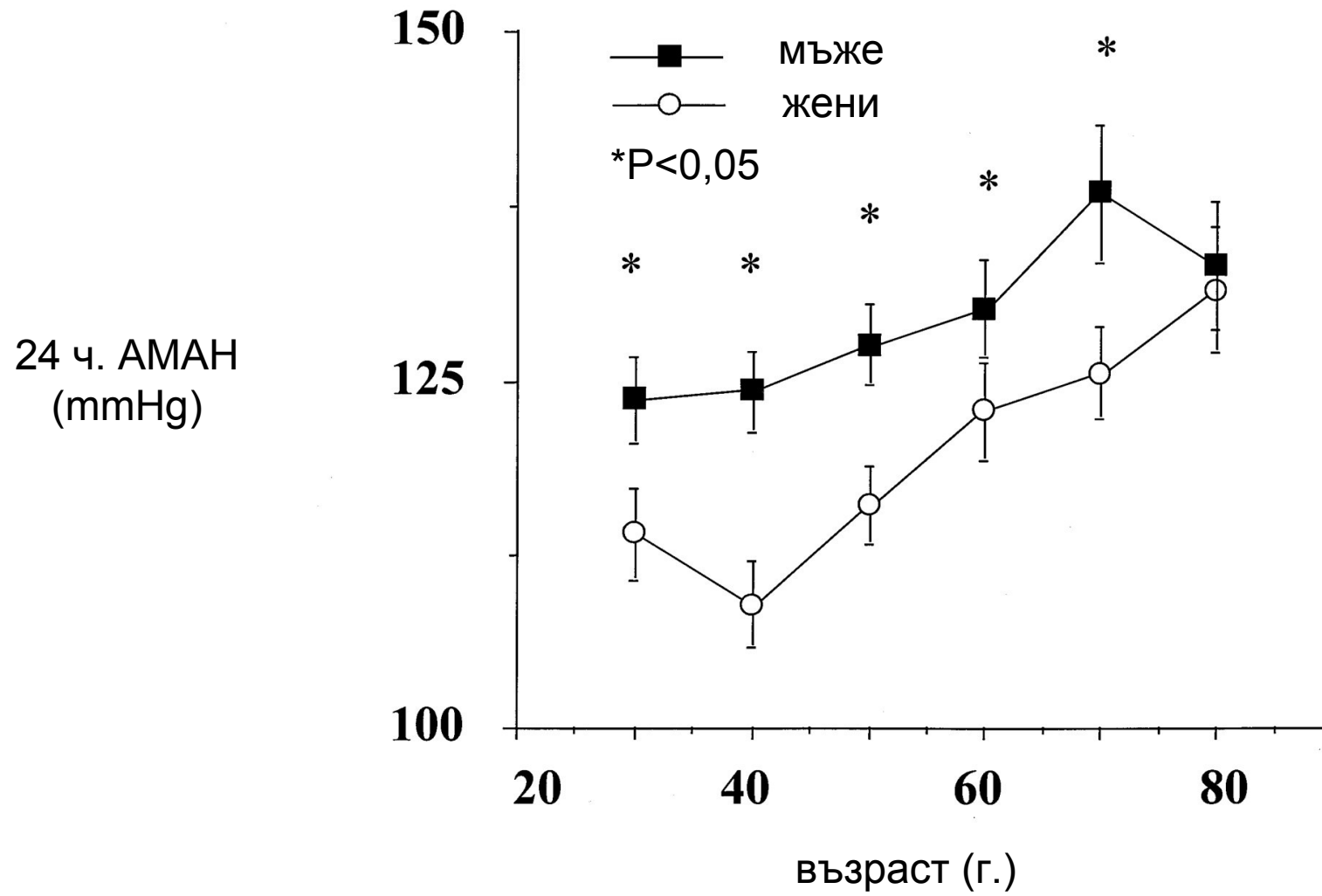


Честота на АХ за двата пола в различните области на света

повишено АН (САН 140+ и/или ДАН 90+ или на лечение)



Значение на стареенето и полът за стойностите на 24-ч. АМАН в датска кохорта пациенти.

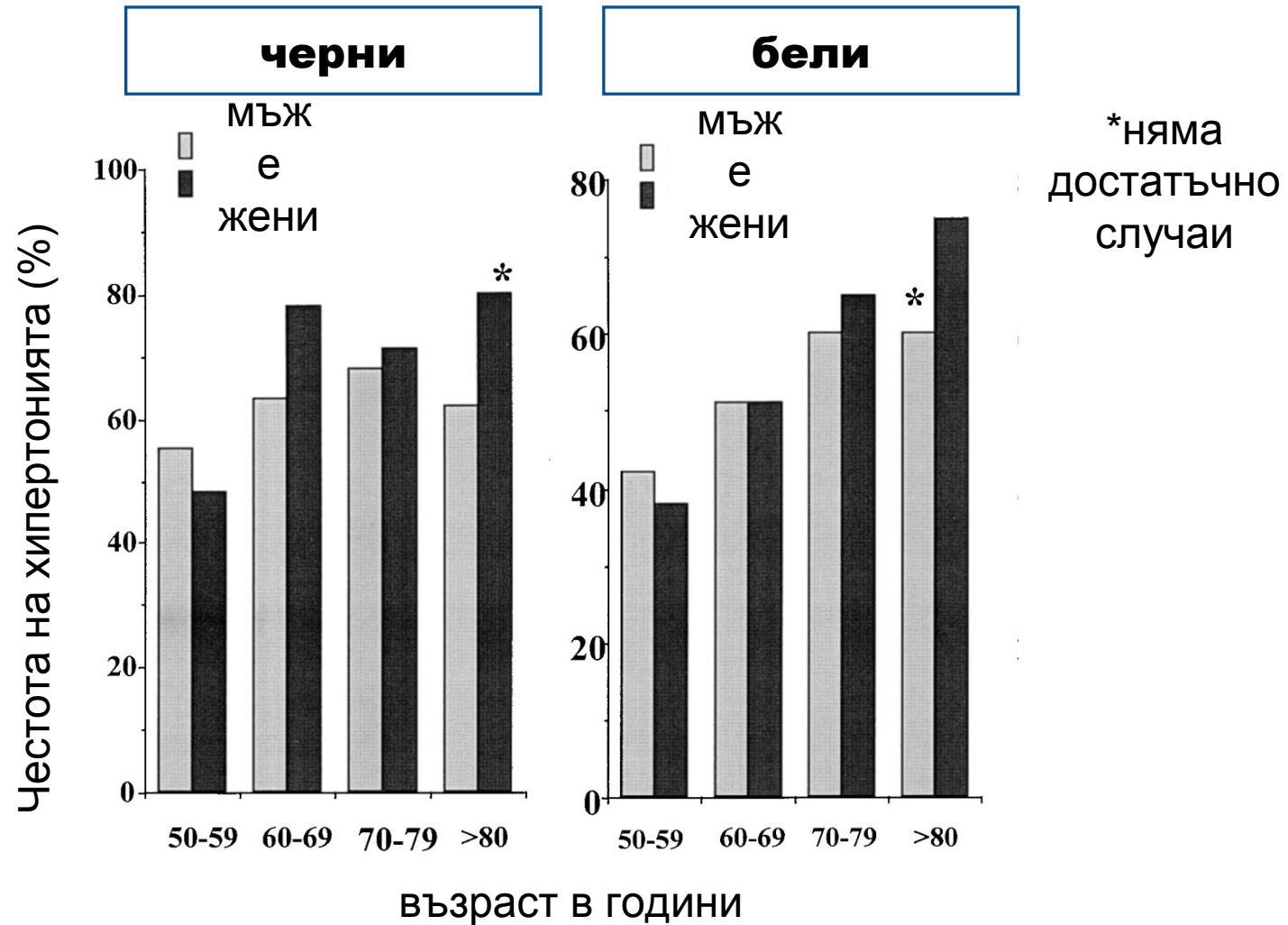


Обобщение на потенциалните механизми, чрез които естрадиол и тестостерон могат да повлияят АН и развитието на АХ

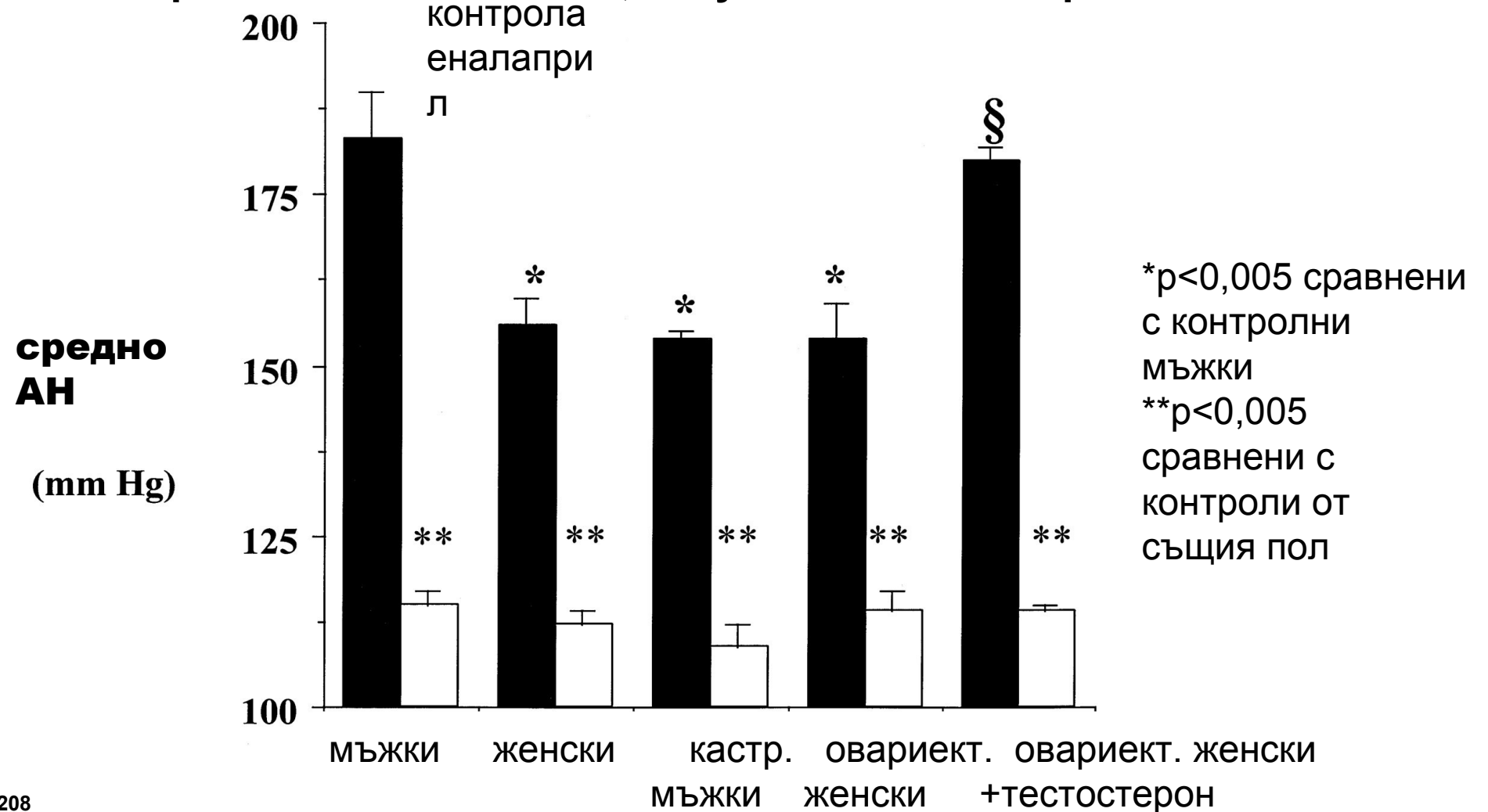


Значение на възрастта и пола за честотата на АХ (%)

Данни от проучването NHANES III



Хронично прилагане на ACE инхибитори при спонтанно хипертензивни плъхове премахва половите различия в АН, като понижава стойностите повече при мъжките и овариектомирани женски плъхове, лекувани с тестостерон



Роля на андрогените в генезата на АХ

- Не са изяснени предпоставките за различния контрол на АН при мъже и при жени.
- Има доказателства за ролята на андрогените (тестостерон):
 - При децата с покачване на възрастта симетрично се повишават стойностите на АН при момичета и момчета до навлизане в пубертета. За възрастта 13-15 г. стойностите на САА са с около 4 mmHg по-високи при момчетата, а към 16-18 г. - с 10-14 mmHg по-високи. След пубертета се наблюдава и разлика в дипинг статуса - по-изразен дипинг при жените.
 - При жени със синдром на поликистозните яйчници или с вирилизиращи тумори, при които се наблюдават високи стойности на тестостерон, АН е повишено.
 - В опити с животни повишаването на андрогените е свързано с повишаване на стойностите на АН.
- При здрави жени веднага след менопаузата нивата на тестостерона спадат, но към 70-79 г. се покачават отново. Една от хипотезите за повишените стойности на АН след менопаузата е, че поради резкия спад на естрогените, ефектите на секретирания от яйчниците андрогени остават без контрарегулатори и водят до покачване на АН. В подкрепа на това са резултатите от проучвания, в които жени са претърпели хистеректомия и билатерална овариектомия. Това води до 40% понижаване на тестостерона.

Възможен механизъм, по който андрогените повишават оксидативния стрес и бъбречната вазоконстрикция, и водят до покачване на АН

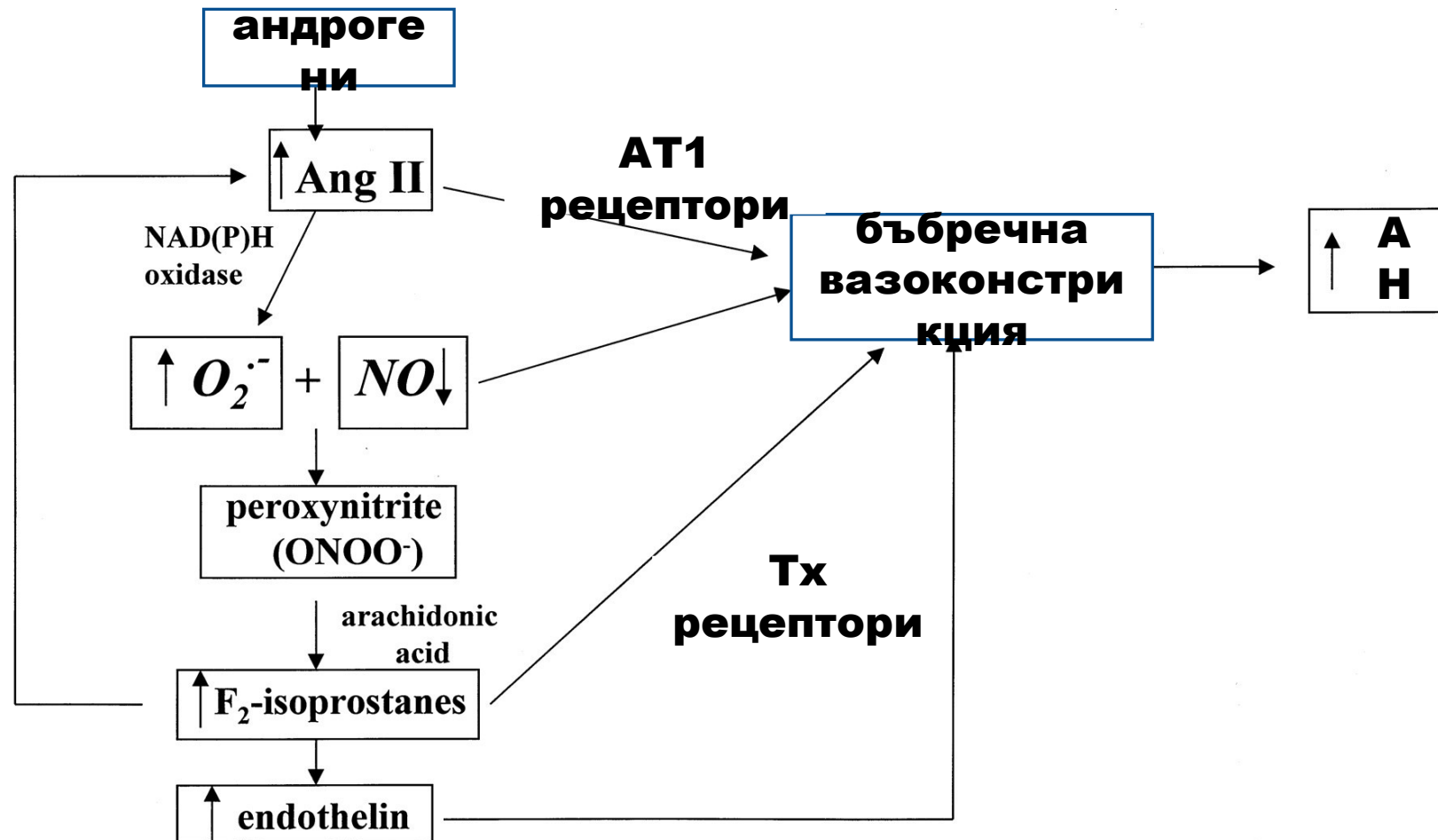
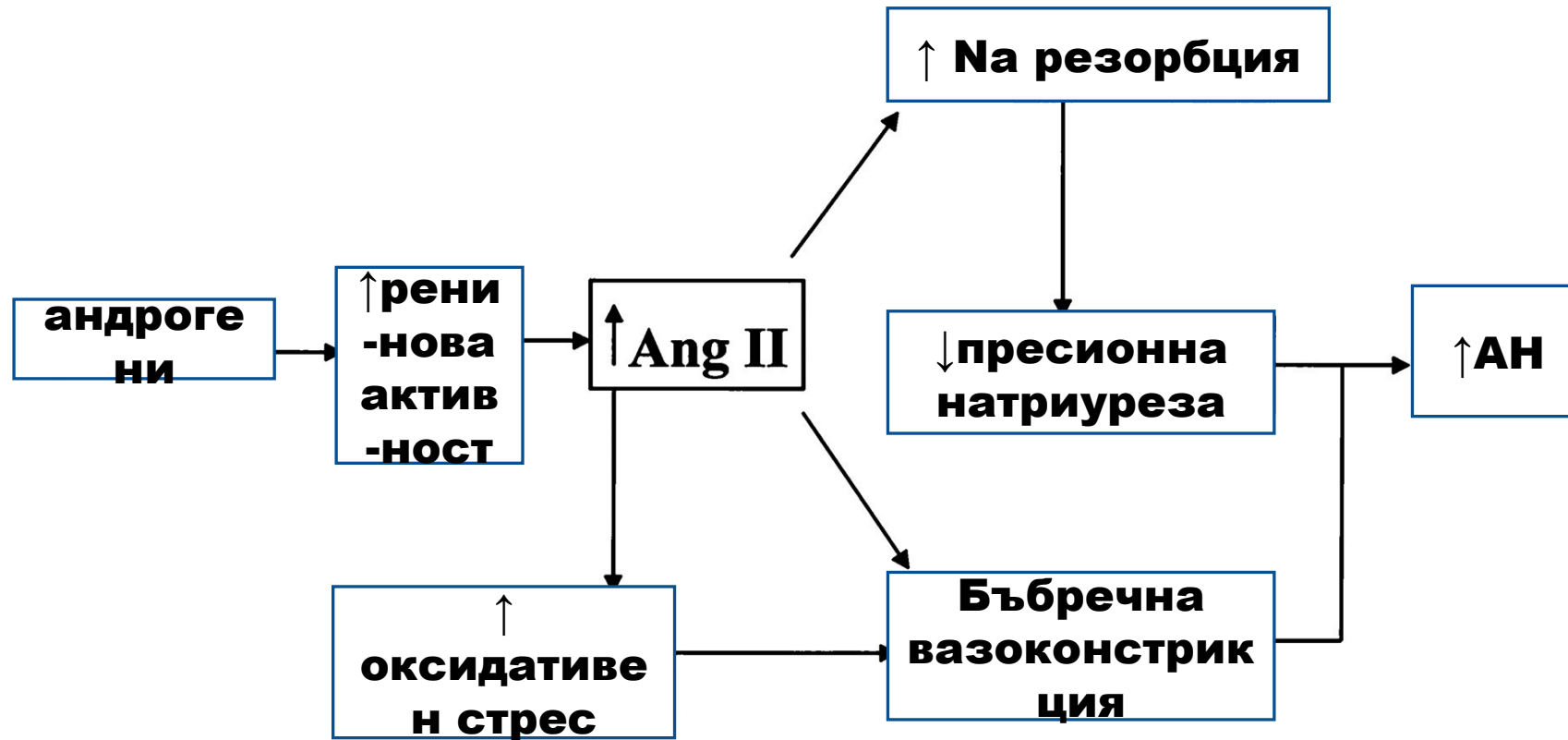


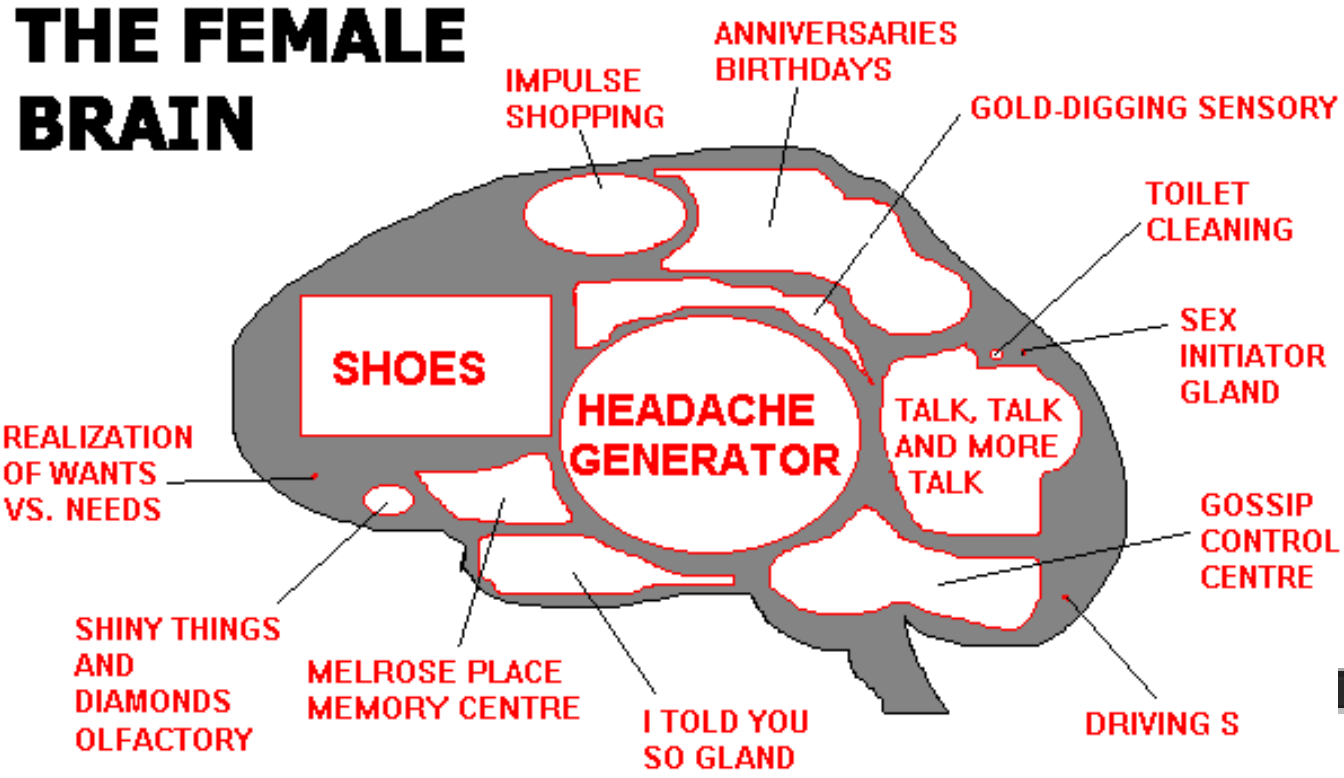
Схема на ефектите на андрогените върху РАС, които водят до покачване на АН



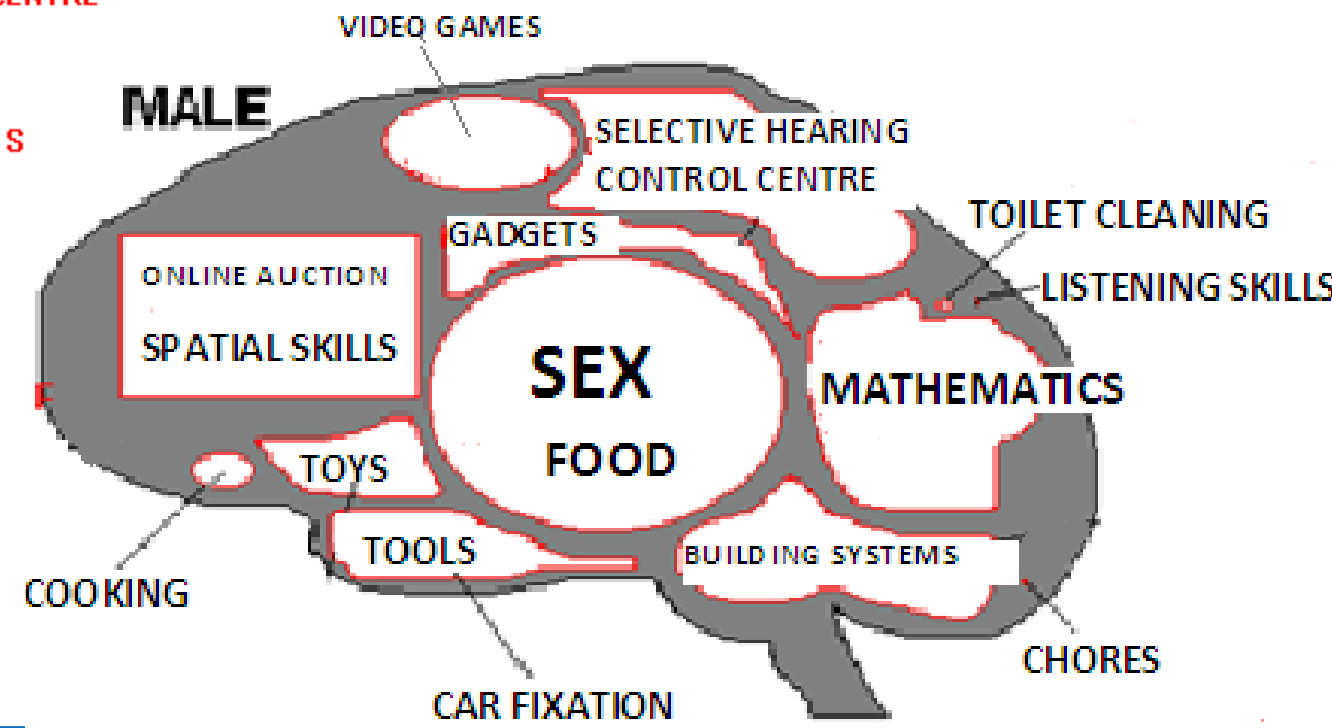
Роля на естрогените в генезата на АХ (1)

- Смята се, че **естрогените стимулират производството на NO**, така че тяхната загуба по време на менопаузата се очаква да има решаваща роля в развитието на АХ. ХЗТ не понижава стойностите на АН. Вероятно има други, по-важни механизми на развитие на АХ, които са естроген независими.
- NHANES III study - АН не се повишава при прехода перименопауза - менопауза. Необходими са 5-20 г. за да се стигне до трайно повишаване на стойностите. **Липсата на женските хормони не е единственият решаващ фактор.**
- 2012 г. бяха обявени резултатите от голямо австралийско проучване на **43405** постменопаузални жени, при които **приложението на ХЗТ било свързано със значимо покачване на риска от развитие на АХ.** Средна възраст на включените жени - 63 г. Жените, които са провеждали ХЗТ, независимо от времето ѝ, развивали АХ с около 2.8 г. по-рано от останалите. С напредването на възрастта връзката между ХЗТ и АХ намаляла.
- По-висока е честотата на неконтролираната хипертония при мъжете в сравнение с жените.
- **Към 60-69 г.** стойностите на АН при мъже и при жени се **изравняват** и около **70-79 г.** тези **при жените са по-високи**, отколкото при мъжете.

THE FEMALE BRAIN



MALE



Роля на естрогените в генезата на АХ (2)

- Полиморфизми на гените за естрогеновите рецептори ER α и ER β предполагат връзката им с АХ.
- Естроген-зависими механизми на регулация на съдовия тонус са: ендотел-независима вазодилатация, повишаване на NO, повишаване на ангиотензин II, инхибиране на растежа на съдовите гладкомускулни клетки и ексцесивната им пролиферация след увреждане, инхибиране на съдовата РААС и ендотелинова система, инхибиране на симпатиковата нервна система.
- Естрогенов рецептор свързан с G-протеин GPER - с висока експресия в съдовите гладкомускулни клетки – вазодилатация и инхибиране пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки.
- Полови различия в компонентите на РАС. ПРА при мъже е с 27% по-висока отколкото при жени, независимо от възраст и етническа принадлежност. ПРА е по-висока при постменопаузални жени в сравнение с активността ѝ преди или по време на менопаузата, но при мъже в същите възрастови групи остава най-висока.
- Солево обременяване при здрави жени в пременопауза води до ренална вазодилатация и понижаване на филтрационната фракция по време на лутеалната фаза (високи естрогени) на цикъла. Нормотонични солево-чувствителни постменопаузални жени отговарят на солево обременяване с понижаване на бъбречния пазмен кръвоток и повишаване на филтрационната фракция.
- Липсата на ендогенни естрогени е един от факторите за понижаване на вазодилататорния капацитет на бъбречното кръвообръщение в отговор на солево обременяване. След хирургична менопауза се развива солево-чувствителна АХ при здрави солево-резистентни жени.

СПЕЦИФИЧНИ ПОЛОВИ УСЛОВИЯ

СПЕЦИФИЧНИ ПОЛОВИ УСЛОВИЯ

бременно
ст

хормонални
промени

менопауза

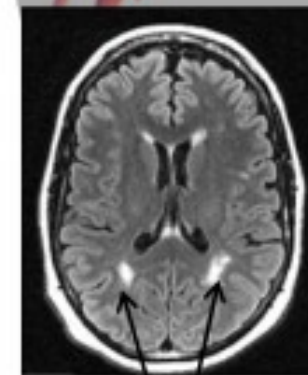
метаболически
промени

вътресъдова
клетъчна
активация



мозъчен
кръвоток

КОГНИТИВНИ
нарушения



ИСХЕМИЧНИ
И
МОЗЪЧНИ
ЛЕЗИИ

“Жените са епицентъра на болестта на Алцхаймер”

- **2/3** от възрастните пациенти с БА са жени (> 3.2.млн над 65 г.)
- **16%** от жените над 71 г. са с деменция. Съответният процент при мъжете е 11%.
- Рискът от развитие на БА през оставащия живот при **жените** на 65 г. е **1 на 6**, докато при **мъжете** този риск е **1 на 11**.
- Жените около 60 г. са с **2 пъти** по-висок риск от развитие на БА през останалия живот в сравнение с рак на гърдата.
- **В последния доклад на Световната организация по Алцхаймер от март 2014 г. сърдечно-съдовите рискови фактори (вкл. АХ в средна възраст) са признати като важни рискови фактори за развитие на БА.**
- Преобладаващото число **хора, които се грижат за дементно болните, са жени (97%)**.
- Трудът им е с висок интензитет, продължителност над средната и често денонощен. Те са с повишен риск от развитие на АХ.
- Пациентите с деменция и със съпътстващи заболявания (СН, АХ) са с по-често хоспитализирани в сравнение с пациентите без деменция

Роля на естрогените в ЦНС

- Най-висока концентрация на **естрогенови рецептори (ERs)** в хипоталамуса и хипофизата, по-малко в хиокампа, кората, средния мозък и ствола, в ядра както от сиво, така и от бяло мозъчно вещество.
- Ядрените рецептори за естрогени са ER- α и ER- β . Те са продукти на различни гени и имат тъканно- и клетъчноспецифично разпространение.
- Широкото разпространение на ER в мозъка е причина за повлияването на много и различни невротрансмитерни системи от естрогените:
 - холинергична,
 - серотонинергична,
 - ГАМК-ергична.

Механизми на влияние на естрогените върху ЦНС

- Повишаване на **плътността на дендритите** в хипокампа 24-72 ч. след прием.
- Повишаване на концентрацията на **холин-ацетилтрансферазата**, която е с много важно значение за когнитивните функции и която е понижена значително при БА.
- Модулиране на производството и освобождаването на важни за апоптозата и антиоксидантната активност молекули.
- Повишават концентрацията на серотонин, допамин и норепинефрин в синапсите, повлияват тяхното освобождаване, реъптейк, ензимно дезактивиране, брой рецептори за тях.
- Повишават мозъчния кръвоток, като посредством рецептори в ендотела стимулират **освобождаването на NO и вазодилатация**.

Естрогени и БА

- Смята се, че при БА са повишени възпалителни биомаркери. Загубата на естрогените и техните противвъзпалителни функции може да допринесе за развитието на БА.
- Повишаването на мозъчния кръвоток, невропротективните и невротрофичните свойства на естрогените повишават устойчивостта на мозъка към развитие на БА. Резкият им спад след менопауза поставят мозъка в риск.
- Повлияват експресията на ApoE гена и понижават образуването на β -амилоид.
- По време на менопаузата нивата на естрогените при жените спадат с около 90% от изходните и стават $\frac{1}{4}$ от тези при здрави мъже на същата възраст. Ако естрогените имат невропротективен ефект, може да се очаква, че при постменопаузалните жени когнитивните функции се влошават значително по-бързо отколкото при мъжете и честотата на деменцията е по-висока отколкото при мъжете в същите възрастови групи.
- Мъжете в средна възраст (когато АХ се смята за рискова за развитие на когнитивни нарушения в напреднала възраст) са с по-високи стойности на АН, по-лош контрол и съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори, което повишава риска от малкосъдови мозъчни увреждания.
- Доказателствата относно половите различия в когнитивните нарушения и деменцията са смесени. Повечето проучвания са срезови, което е предпоставка за различните резултати.



НО

Разнопосочни резултати

- От 19 популационни проучвания публикувани до 2000 г. в областта на деменцията, само при 8 се търси разлика между половете, като от тях 4 са с по-висока честота при жените, а останалите 4 - без разлика между половете.
- Едно от най-големите проучвания до момента в областта на деменцията : the Women's health initiative study е проведено само при жени и не включва група мъже.
- Смята се, че честотата на деменцията е по-висока при жените в напреднала възраст, но доколко този резултат е свързан с по-голямата преживяемост на жените и доколко от генетични фактори и др. фактори не е ясно.
- Един от първите проучвания за ролята на естрогените във функционирането на мозъка е публикуван през 1990 г. от Haskell на база резултатите от проучвания между 1970 и 1996. В 6 от 8 обсервационни проучвания е показана полза от естрогените, в 8 от 10 контролирани е има подобряване в поне един когнитивен домейн и в 3 от 5 проучвания с невропсихологични тестове има или голямо подобрене е или леко влошаване.
- В метаанализ на 14 кохортни и случай-контрола проучвания за ролята на естрогените в когнитивните нарушения се показва 34% подобряване на когнитивните функции. В друг подобен анализ на проучвания от 1966 до 2000 г. Се показва 29% понижаване на риска от развитие на деменция.

Неизяснена остава потенциалната роля на естрогеновата ХЗТ.

Хипотеза за „критичния период“

- Създадена и валидирана преди няколко години с целта да обясни противоречивите резултати в литературата за ХЗТ и КН.
- Естрогеновата терапия може да има протективен ефект върху определени когнитивни функции, само ако започне достатъчно рано след менопаузата.
- Така естрогените не само нямат протективне ефект, но са свързани и със значителна вреда ако бъдат приложени след 65 г. възраст.
- Предполага се, че процесите на стареене на мозъка: намаляване на размера на невроните, промени в невротрансмитерните системи, броят на дендритите, обемът на мозъка и т.н., са неблагоприятен фон на действие на екзогенните естрогени, което е предпоставка за тяхната вреда.
- Открити остават въпросите за влиянието на различните екзогенни естрогени, комбинирането им с прогестини, различните формулировки на приложение и т.н.

Проучвания - въпроси (1)

- **SALSA** е проспективно проучване на 1789 американци от мексикански произход на възраст между 60 и 101 включени за периода 1998-1999г. От тях са проследени 1116 на годишна база и е оценен техния 10-г. сърдечно-съдов риск. Връзката между сърдечно-съдовия риск и когнитивните нарушения или деменцията е по-изявена за жените в сравнение с мъжете.
- В проучване на **Petrova M.** и съавтори (2010 г) на 113 жени на средна възраст 54 г. са сравнени тежестта на КН при жени с АХ и захарен диабет тип 2 и жени само със захарен диабет тип 2. Установено е, че жените с АХ и захарен диабет са със значимо по-изразени КН в сравнение с нормотоничните пациентки с диабет.
- В **the Kungsholmen Project** се наблюдават различни тенденции за ролята на показателите на АН в развитието на КН при мъже и при жени. Ниските и високите стойности на ПН в напреднала възраст са свързани с развитието да деменция при жени, но не и при мъже.
- Резултатите от проучване само при мъже, каквото е **Honolulu-Asia Aging Study** показват, че при тях от основно значение е САН в средна възраст. Високи стойности на ПН в средна възраст не повлиява рисковия им профил по отношение на КН, а високите стойности на АН в напредва възраст нямат значение за развитие на деменция при мъжете.

Проучвания - въпроси (2)

- Резултатите от проследяването на 6455 постменопаузални жени без КН на възраст 65 - 79 г. в **Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)** показват, че за период от 8,4 г. жените със сърдечно-съдови заболявания са с повишен риск от развитие на КН в сравнение с тези без сърдечно-съдови заболявания (HR 1.29; 95% CI: 1.00, 1.67).
- С най-висок риск са жени с миокарден инфаркт или друга съдова патология (HR, 2.10; 95% CI: 1.40, 3.15 или HR, 1.97; 95% CI: 1.34, 2.87). За ИБС-КН рискът е умерено висок (HR 1.45; 95% CI: 1.05, 2.01), а при предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност - не е доказан такъв. АХ и захарния диабет са важни рискови фактори за развитие на КН само при жени без сърдечно-съдови заболявания.
- В **The Women's Health and Aging Study II** за период от 9 години са изследвани 337 жени на възраст над 70 г. 51% от участниците са с анамнеза за АХ, като 52% приемат антихипертензивни медикаменти. Резултатите показват, че жените на възраст между 76 и 80 години със САН ≥ 160 mmHg или ПН ≥ 84 mmHg имат 5 пъти по-висока честота на КН и най-вече нарушени екзекутивни функции в сравнение с контролната група.

Проучвания - въпроси (3)

- В **The Leisure World Cohort Study** се изследва значението на АХ в напреднала възраст за развитието на деменция. За периода 1981 - 2010 г. Са проследени 13 978 възрастни пациенти в 2 групи: < 75 г. и +75 г. Анализ е правен отделно за мъже и жени. При жените в напреднала възраст използването на антихипертензивна терапия повишава с 26% риска от развитие на деменция (95%CI 1,06-1,51). При по-младите мъже непровеждането на антихипертензивна терапия или провеждането на такава в миналото повишава 30% риска от развитие на деменция.
- Високото АН и неговото лечение имат диференцирано действие при мъже и при жени, както и в различните възрастови групи.
- АХ има и косвена роля за развитието на КН - повишава риска от МСБ, малкосъдова болест на мозъка и инсулт. В **Rotterdam Scan Study** е доказано, че при възрастни пациенти с тихи мозъчни инсулти регистрирани на MRI, рискът от развитие на деменция и по-бързо влошаване на когнитивните функции е по-голям в сравнение с пациенти с нормална MRI находка. В WHIMS подобна връзка не е доказана, въпреки че жените, които са със стойности на ДАН < 60 mmHg на фона на терапия са с по-ниски стойности на невропсихологичните тестове.

Проучвания - ОТГОВОРИ

The WHI Memory Study—Magnetic Resonance Imaging (WHIMS-MRI) включва 1424 жени и е като продължение на WHIMS. Установена е значима положителна връзка между стойностите на АН и обема на абнормните **лезии в бялото мозъчно вещество (WML)**. Пациентките с лекувана АХ, но стойности $\geq 140/90$ mm Hg са с най-големи обеми на WML. Жените с АХ и АН $\geq 140/90$ mm Hg са с умерени по размер WML. Свързаните с АХ промени са най-изразени във **фронталния лоб** в сравнение с останалите. **Подкрепя се тезата за стриктен контрол на АН, особено в ранна и средна възраст, като много важен, а вероятно и единствен начин за профилактиката на деменцията.**

„male-female disability-survival paradox“

Жените живеят по-дълго от мъжете, но с по-значима неработоспособност и влошено качество на живота.

Hazard rates (HR) и 95% доверителни интервали (95% CI) за прехода между неработоспособност и смърт, коригирани спрямо съпътстващи заболявания, образование, социална изолация.

	Men	Women	Sex Difference <i>p</i> -value
Incident Disability	Referent*	1.26 (1.12–1.41)	0.041
Arthritis	1.72 (1.19–2.48)	1.23(1.02–1.49)	0.942
Hypertension	0.87 (0.48–1.58)	1.09(0.56–2.12)	0.315
Cardiac Disease	1.60 (1.32–1.93)	2.39(1.92–2.97)	0.003
Cerebrovascular Disease	1.11 (0.76–1.63)	2.63(2.06–3.35)	0.000
Respiratory disease	0.98 (0.74–1.29)	2.02(1.35–3.01)	0.002
Diabetes	3.03 (2.43–3.79)	1.67(1.26–2.22)	0.001
Cognitive Impairment	1.31 (1.06–1.62)	1.71 (1.02–2.86)	0.174
Cancer	0.84 (0.29–2.42)	1.85(0.71–4.80)	0.139
Death from no disability	Referent*	0.89(0.73–1.08)	0.216
Arthritis	0.70 (0.33–1.50)	0.99(0.47–2.13)	0.260
Hypertension	0.62 (0.28–1.34)	1.01(0.44–2.31)	0.200
Cardiac Disease	1.42 (1.17–1.73)	1.48 (0.97–2.26)	0.569
Cerebrovascular Disease	1.31 (1.09–1.57)	1.00(0.59–1.70)	0.173
Respiratory disease	2.16 (1.67–2.79)	1.00(0.49–2.04)	0.046
Diabetes	1.20 (0.88–1.62)	1.01(0.24–4.17)	0.592
Cognitive Impairment	1.68 (1.41–2.01)	1.38(1.01–1.89)	0.857
Cancer	4.10 (2.35–7.13)	1.10(0.65–1.86)	0.001
Disability recovery	Referent*	0.96 (0.80–1.15)	0.328
Arthritis	0.73 (0.42–1.28)	0.96(0.72–1.27)	0.196
Hypertension	1.63 (0.94–2.81)	0.79(0.30–2.08)	0.899
Cardiac Disease	0.94 (0.57–1.56)	0.96(0.49–1.88)	0.481
Cerebrovascular Disease	1.63 (0.50–5.38)	0.41(0.03–5.03)	0.837
Respiratory disease	1.07 (0.58–1.97)	0.82(0.26–2.66)	0.651
Diabetes	0.85 (0.28–2.57)	0.89(0.54–1.47)	0.470
Cognitive Impairment	0.17 (0.09–0.31)	0.17(0.03–0.88)	0.500
Cancer	0.94 (0.67–1.33)	0.90(0.53–1.54)	0.547
Death from disabled	Referent*	0.84 (0.72–0.98)	0.042
Arthritis	0.84 (0.61–1.17)	0.92(0.51–1.66)	0.403
Hypertension	0.81 (0.59–1.10)	1.08(0.76–1.52)	0.111
Cardiac Disease	1.46 (1.21–1.77)	1.40(1.11–1.78)	0.601
Cerebrovascular Disease	1.09 (0.62–1.92)	1.36(1.03–1.80)	0.244
Respiratory disease	1.39 (0.82–2.35)	1.42(1.05–1.92)	0.474
Diabetes	1.27 (0.87–1.87)	1.11(0.76–1.63)	0.693
Cognitive Impairment	2.49 (1.76–3.54)	2.62(1.81–3.78)	0.428
Cancer	1.43 (0.92–2.22)	1.51(1.10–2.08)	0.416

„МОЗЪКЪТ В РИСК“

Съществува известно припокриване в патоанатомичния субстрат при съдовите КН и БА. Това се дължи на действието на съдовите рискови фактори.

Няма убедителни данни, че профилактиката на съдовите рискови фактори може да е ефективна в борбата с КН. Потенциален проблем е, че повечето изследвания са проведени при пациенти с развита деменция, когато е необходимо приложение на специфични лечебни мерки, а контролът на отделните съдови рискови фактори би бил по-различен отколкото в предклиничните стадии. Едва през последните години е развита тезата за ранните стадии (мозъкът в риск, леки КН) и разглеждането на КН като континиум.

Ниските стойности на ДАН са свързани със съдово стареене, хипоперфузия на прицелните органи и напреднал атеросклеротичен процес. Високите стойности са свързани с нарушена авторегулация и хипоперфузия.

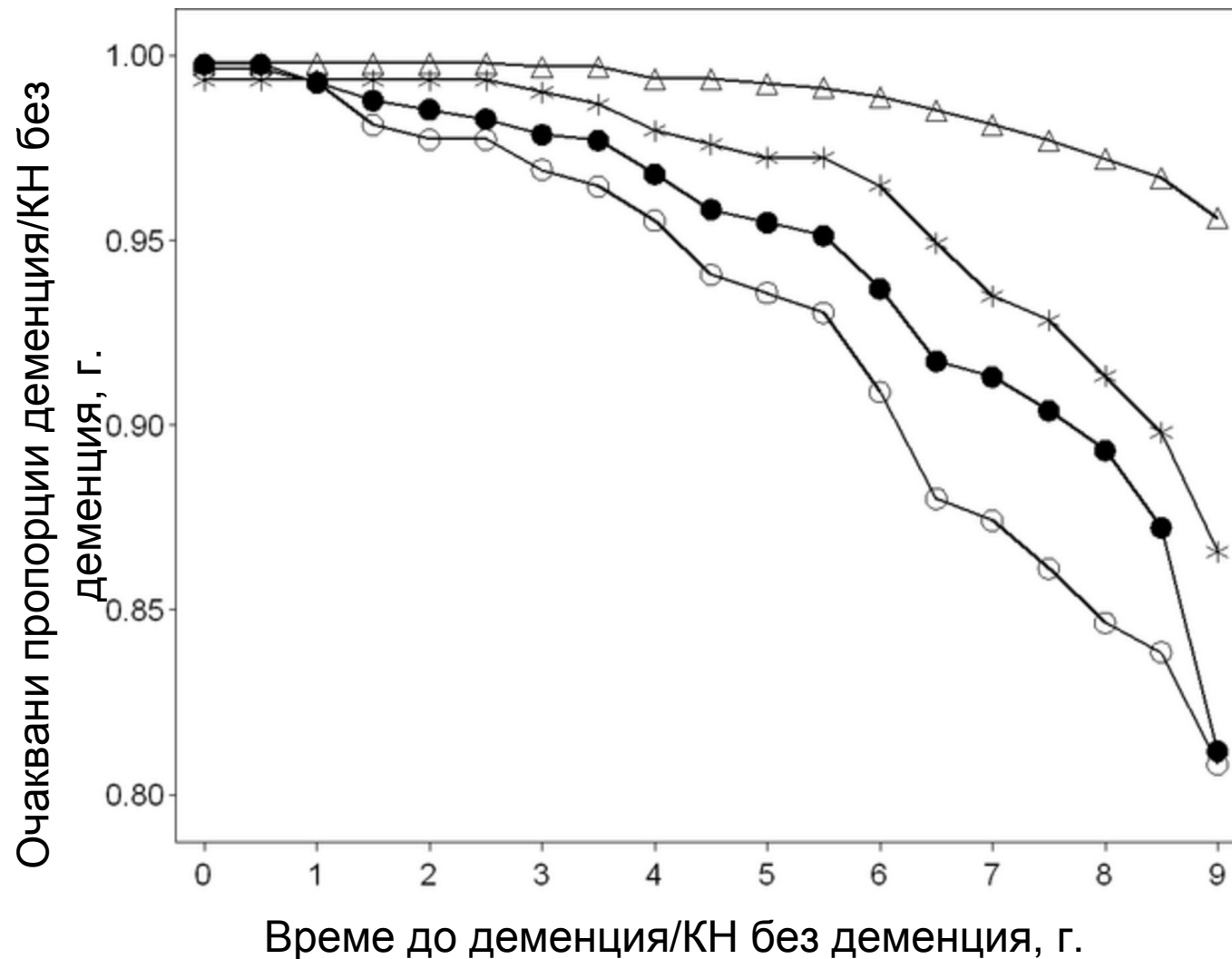
ИЗВОДИ - 1

- На база естествените хормонални промени, свързани с менопаузата, **при жените е повишен рискът от развитие на АХ и КН.**
- В напреднала възраст при жените се наблюдава **по-висока заболяемост от леки КН.**
- По-чести при мъжете са неамнестичните леки КН: екзекутивни функции, език, образно-пространствени. Те предхождат неалцхаймеров тип деменции, пр. съдова деменция.
- При жените са по-чести леките паметови КН, които се смятат за предхождащи БА.
- При жените с АХ рискът от развитие на КН е по-висок в сравнение с тези без АХ.
- Хормоналните промени при жените, АХ и възрастта действат в една посока по отношение риска от развитие на КН. Наличието на съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори (диабет, тютюнопушене, дислипидемия) променя рисковия профил на популацията по отношение развитието на КН и техния конкретен вид.
- Профилактиката на КН чрез естрогени (все още липсват препоръки и убедителни доказателства) повишава риска от АХ при жените, която сама по себе си повишава риска от развитие на КН.

ИЗВОДИ - 2

- В редица изследвания връзката сърдечно-съдови рискови фактори и най-вече АХ – КН или деменция е много по-явна при жените в сравнение с мъжете.
- Потенциално обяснение би могло да е различие между половете в типа съдово увреждане и ролята на малкосъдовото увреждане за развитието както на миокардна дисфункция, така и на съдови когнитивни нарушения, и на БА предимно при жени.
- При провеждане на антихипертензивно лечение е важно да се избягва достигане на многониски стойности на ДАН, както и драстично понижаване на САН, особено при наличие на съпътстваща съдова патология.

Очаквани честоти на жените без деменция и леки КН според тяхното образование и сърдечно-съдов риск



Δ образование ≥ 12г.
и сърдечно-съдов
риск 25ти перцентил

*образование ≥ 12г.
и сърдечно-съдов
риск 75ти перцентил

. образования < 6 г. и
сърдечно-съдов риск
25ти перцентил

°образования < 6 г. и
сърдечно-съдов риск
75ти перцентил

