

УДК 616.831-005:616.1-071

И.Н. Никишкова, В.Н. Мищенко

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

ВАСКУЛЯРНЫЕ ПАТОЛОГИИ КАК ФАКТОРЫ РИСКА АСИМПТОМНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В статье обсуждаются данные литературы, связанные с проблемой роли церебры- и кардиоваскулярных патологий в развитии асимптомных поражений головного мозга. Комплексный анализ результатов многочисленных популяционных исследований позволил сформировать четкую схему степеней значимости отдельных васкулярных патологий, а также их сочетаний с точки зрения угрозы возникновения «немых» инфарктов и поражений белого вещества мозга.

Ключевые слова: *асимптомные поражения головного мозга, «немые» инфаркты мозга, поражения белого вещества мозга, церебро- и кардиоваскулярные патологии, факторы риска.*

Бессимптомные мозговые инфаркты, не имеющие характерных клинических признаков острого инсульта или транзиторной ишемической атаки, впервые были описаны еще 50 лет назад, в 1965 г. [1]. Однако всесторонняя разработка проблемы субклинических церебральных поражений, получивших название «немых» инфарктов мозга (НИМ), стала возможной лишь годы спустя, с появлением методов нейровизуализации. Результаты десятков общепопуляционных и когортных исследований, проведенных по всему миру, обусловили включение в проект Международной классификации болезней 11-го пересмотра в качестве самостоятельной нозологической категории цереброваскулярного заболевания без острых церебральных симптомов (9С71), синонимом которого является «немой» инфаркт мозга [2].

Систематизированный анализ, проведенный группой ученых по данным Medline и EMBASE за 1946–2013 гг., продемонстрировал значительные расхождения относительно распространенности асимптомных поражений мозга. Согласно многочисленным популяционным исследованиям, несмотря на общепринятый показатель 10–20 %, распространенность НИМ колеблется в пределах от 5 до 62 % [3], а в популяциях со специфиче-

скими заболеваниями достигает 90 % [4]. Разногласия существуют и относительно факторов риска НИМ. За годы исследований проблемы НИМ обнаружено большое количество клинических и параклинических параметров, увеличивающих распространенность НИМ [5]. Ожидаемое сходство оценок риска для асимптомных инфарктов с таковыми для клинического инсульта (гипертензия, диабет, каротидный стеноз, болезнь коронарных сосудов) оказалось не столь очевидным. Ряд авторов продемонстрировали, что при выявлении независимой связи определенного фактора с вероятностью возникновения НИМ поправка на другие факторы резко меняет значимость оцениваемого параметра (табл. 1) [3, 6, 7]. Дискуссии вокруг значимости в развитии НИМ того или иного фактора риска обусловлены не только расхождениями в дизайне исследований, составе когорт и методах статистического анализа, но и попытками изолированной оценки каждого фактора. Так, большинство авторов рассматривают в качестве главных факторов риска НИМ возраст, артериальную гипертензию и гипергомоцистеинемию (табл. 1), но при этом гипертензия и повышенный уровень гомоцистеина являются только факторами риска, опосредованно связанными с НИМ, а уровень

© И.Н. Никишкова, В.Н. Мищенко, 2015

Таблица 1. Сравнительный анализ оценки факторов риска пациентов с НИМ и здоровых лиц

Факторы риска	НИМ / здоровые – ОШ (95 % ДИ)		
	Lim J.S. et al. (2010) [6]	Feng C. et al. (2013) [7]	Fanning J.P. et al. (2014) [3]
Артериальная гипертензия	2,40 (1,70–3,30)	21,71 (7,67–61,46)	4,04 (2,41–6,77)
Каротидный стеноз	3,25 (1,12–9,44)	–	5,51 (1,31–23,1)
Болезнь коронарных сосудов	2,28 (1,39–3,76)	2,14 (0,45–10,22)	2,83 (1,38–5,82)
Атриальная фибрилляция	2,78 (1,04–6,21)	2,51 (0,33–18,86)	2,16 (1,83–4,33)
Метаболический синдром	6,53 (4,30–9,90)	2,18 (1,38–3,44)	2,68 (1,15–2,44)
Гипергомоцистеинемия	1,24 (1,06–1,45)	8,33 (3,14–22,12)	1,31 (0,95–1,82)
Дислипидемия	1,68 (1,15–2,44)	1,87 (0,74–4,74)	3,74 (1,45–9,68)
триглицериды	1,39 (0,89–2,17)	1,54 (0,91–2,61)	2,82 (1,83–4,33)
ЛПВП	1,08 (0,64–1,82)	0,83 (0,58–1,22)	1,13 (1,03–1,23)
Индекс массы тела	0,89 (0,79–0,98)	1,55 (1,05–2,27)	4,31 (2,40–7,71)

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

гомоцистеина связан с тяжестью поражения белого вещества мозга (ПБВ) [7–9].

Согласно многочисленным популяционным и когортным исследованиям, среди факторов риска асимптомных поражений мозга лидируют церебро- и кардиоваскулярные патологии. Наиболее тесно и значимо НИМ связаны с болезнью малых сосудов: частота НИМ среди пациентов с заболеваниями малых сосудов составляет 45,5 %, среди лиц с заболеванием крупных артерий – 32,5 %, а среди больных с кардиоэмболическим инсультом – 25,6 % [8]. В качестве одного из возможных запускающих механизмов развития асимптомных поражений мозга рассматривается окклюзия малых глубоких перфорирующих артерий, возникающая вследствие таких характерных для болезней малых сосудов поражений, как фибриноидный некроз, утрата нормальной архитектуры и наличие пенных клеток в сосудистой стенке [10].

Инсульт. Независимым фактором риска возникновения асимптомных поражений мозга является клинический инсульт: в течение 1 месяца после первого инсульта у пациентов развиваются новые НИМ в 52,7 % случаев, ПБВ – в 81,1 % [11].

Геморрагии. Асимптомные поражения мозга обычны для пациентов с субарахноидальными геморрагиями и выявляются у 18 % больных [12]. Существует мнение, что у данной популяции лиц с развитием НИМ могут быть связаны изменения в метаболизме и оксигенации мозга, проявляющиеся увели-

чением лактат-пируватного индекса и снижением уровня глюкозы. У пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией развитие субклинических инфарктов мозга также определяется наличием геморрагий [13, 14]. Частота встречаемости НИМ у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией согласно данным нейровизуализации составляет 15 %, по результатам аутопсии – от 37 до 100 % случаев [13]. В данной популяции пациентов риск НИМ достоверно связан не с традиционными факторами риска (гипертензия, диабет, болезнь коронарных сосудов), а с количеством геморрагических поражений – маркером тяжести церебральной амилоидной ангиопатии: «немые» поражения мозга развиваются у пациентов, имеющих в среднем около 22 геморрагий, в то время как у больных с 4 геморрагиями НИМ отсутствуют ($p=0,025$) [13].

Артериальная гипертензия (АГ) является общепризнанным независимым фактором риска развития НИМ и в большей степени – множественных асимптомных поражений [7]. Вероятность развития клинически «немых» инфарктов среди гипертоников без инсульта в анамнезе очень высока, и эта величина значимо увеличивается: с возрастом (20–88 % среди гипертоников 40–88 лет) [7, 15–18] и с тяжестью АГ (от 10–29 % [8, 17] до 38–41 % [19]). Патогенетическая роль АГ в возникновении «немых» и симптомных лакунарных инфарктов обусловлена дегенеративными процессами (некроз миоцитов сосудистой

стенки, плазморагії і фібриноидний некроз), виникаючими в результаті регулярно повторюючогося гострого підвищення артеріального тиску (АД). Подібні васкулярні ураження в кінцевому підсумку можуть привести або до розвитку в подальшому мікрокровозливання внаслідок формування міліарних аневризм, або до розвитку малих глибоких лакунарних інфарктів мозку внаслідок набухання судинистих стенок, звуження/закриття просветів артеріол, викликаємих гіалінозом. Хоча існує думка, що ризик розвитку «немих» лакунарних інфарктів мозку не має чіткої залежності від числа перенесених в анамнезі гіпертонічних кризів, однак багаточисленні НІМ виявляються в основному у осіб, перенесених 3 гіпертонічних кризи і більше, при цьому наявність гемодинамічно значимого стенозу магістральних артерій мозку, особливо в каротидному басейні, підвищує ризик розвитку НІМ у хворих після гіпертонічного кризи [20].

Варіабельність АД. Ряд досліджень продемонстрував, що варіабельність АД в цілому і особливо його ранні скачки підвищують ризик розвитку багаточисленних НІМ у гіпертоніків [18, 21, 22]. Для похилих пацієнтів з ортостатическою гіпертензією порівняно з гіпертоніками без ранніх підйомів АД при ранньому підвищенні АД > 20 мм рт. ст. характерні значимо вища поширеність (81 і 48 % відповідно, $p < 0,01$) і кількість НІМ (3,4 на людину і 1,4 відповідно, $p < 0,01$) [18]. Ранні скачки АД на 40 мм рт. ст. підвищують ймовірність розвитку багаточисленних НІМ в 2 рази ($p < 0,05$), а при ранніх підйомах АД на 55 мм рт. ст. – в 2,74 рази ($p < 0,01$) [21, 22]. Механізм участя ранніх скачків АД в розвитку НІМ у гіпертоніків обумовлений наявністю достовірної асоційованості цих скачків з ранньою спонтанною агрегацією невеликого об'єму тромбоцитів ($p < 0,001$) [22]. Крім того, в основі зв'язу ранніх скачків АД з НІМ може лежати порушення церебральної ауторегуляції і зниження кардіоваскулярного резервного об'єму. Реактивність АД на різні психічні стресори також є фактором ризику виникнення НІМ [23], поскільки відповідь з підвищенням АД в результаті

дисрегуляції анатомічної функції (порушення вазомоторної активності і ауторегуляції, транзиторний вазоспазм) пов'язаний з рецидивуючою транзиторною гіперперфузією.

Атеросклероз. «Неміє» інфаркти і ПБВ тісно асоційовані з атеросклеротическими змінами [7, 24]: ураження ендотелію малих судин і порушення гематоенцефалічного бар'єра в рівній ступені можуть викликати як НІМ, так і ПБВ [24]. Артеріальна жорсткість, пов'язана з ранніми мікросудинистими атеросклеротическими змінами, в тому числі з накопиченням β -амілоїдних бляшок в мозку, будучи предиктором серцево-судинних подій і смертності [25, 26], є незалежним судинним фактором ризику «немих» уражень мозку, таким же, як вік, гіпертензія або діабет [18]. Багаточисленними дослідженнями виявлено чітку взаємозв'язь ряду показників артеріальної жорсткості з розвитком НІМ і ПБВ: швидкість плечоголеностопної пульсової хвилі [18, 26–28], голеностопно-плечевого індексу [29] і серцево-голеностопний васкулярний індекс [30, 31]. Серцево-голеностопний васкулярний індекс (СГВІ) у 4,1 % осіб молодого і середнього віку (30–59 років) з асимптомними ураженнями мозку вище, ніж у осіб без НІМ і ПБВ [31]. Пограничні значення СГВІ для НІМ – 9,2 (ОШ 2,34; 95 % ДІ 1,16–5,02), а для ПБВ – 8,9 [30]. При цьому ризик розвитку НІМ підвищується при збільшенні значення СГВІ на одиницю (ОШ 1,25; 95 % ДІ 1,01–1,56), а ймовірність наявності одночасно НІМ і ПБВ підвищується при значеннях СГВІ $\geq 9,2$ (ОШ 2,57; 95 % ДІ 1,15–5,98) [30] і голеностопно-плечевого індексу в межах від 0,9 до 1,4 [29]. З більшою поширеністю НІМ, з великим об'ємом ПБВ, а також зі зниженням загального об'єму мозку пов'язана і висока швидкість пульсової хвилі [26, 32, 33]: ймовірність наявності НІМ більше ніж в 2 рази вище у пацієнтів зі швидкістю плечоголеностопної пульсової хвилі $\geq 17,49$ м/с (ОШ 2,47; 95 % ДІ 1,11–5,65), при цьому ризик розвитку НІМ зростає при поєднанні підвищеної швидкості плечоголеностопної пульсової хвилі з збільшенням товщини інтими-медіа загальної каротидної артерії ≥ 1 мм (ОШ 2,73; 95 % ДІ 1,24–6,11) [18].

Болезнь коронарных сосудов и сердечная недостаточность. Заболевания сердца являются независимыми значимыми факторами риска асимптомных поражений мозга: отношение шансов развития НИМ для пациентов с ишемической болезнью сердца составляет 2,14 (95 % ДИ 0,45–10,22) [7, 21], а для лиц, страдающих болезнью коронарных сосудов, – 2,83 (95 % ДИ 1,38–5,82) [3]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что хотя гипертензия и пожилой возраст, вызывая системный атеросклероз, тем самым запускают механизм развития кардиоваскулярной патологии и НИМ, сердечная недостаточность, болезнь коронарных сосудов и ее тяжесть вносят свой вклад в патологический процесс асимптомных поражений мозга независимо от гипертензии и возраста [9, 17]: среди пожилых (> 60 лет) пациентов с АГ, страдающих болезнью коронарных сосудов, лиц с 3 и более НИМ в 2 раза больше, чем среди пациентов с АГ, но без кардиоваскулярных заболеваний (46 и 21 % соответственно) [6]. У пациентов с болезнью коронарных сосудов наличие, размер и количество НИМ в глубоких перфорируемых территориях (таламус, базальные ганглии) достоверно связаны с количеством вовлеченных сосудов (табл. 2), при этом тяжесть коронарного атеросклероза более тесно связана с НИМ, чем с ПБВ [6].

Очень четкую и независимую от других кардиоваскулярных факторов риска связь с «немными» поражениями мозга имеет сердечная недостаточность: вероятность наличия НИМ и большого объема ПБВ достоверно выше для лиц с расширением левого предсердия (ОШ 1,37; $p < 0,01$) и снижением его резервной функции (ОШ 1,49; $p < 0,01$) [34]. Более низкая продолжительность напряжения левого предсердия рассматривается в качестве независимого фактора риска субклинических поражений мозга и среди лиц без симптомов болезни сердца [35].

Болезнь каротидных артерий. Болезнь каротидных артерий, как и болезнь коронарных сосудов, – независимый фактор риска НИМ [3, 4]. Наличие в каротидной артерии атеросклеротических бляшек значимо связано с риском развития одиночных и множественных НИМ, хотя увеличение толщины интима–медиа каротидной артерии ≥ 1 мм повышает вероятность одиночных НИМ (ОШ 2,73; 95 % ДИ 1,24–6,11) [18] (табл. 3). При этом сочетанное наличие атеросклеротических бляшек и увеличенной толщины интима–медиа повышает риск развития НИМ в большей степени, чем каждое из указанных сосудистых изменений в отдельности [36].

Среди пациентов со стенозом каротидных и интракраниальных артерий распространенность «немных» инфарктов варьирует

Таблица 2. Представленность и характеристики НИМ у пациентов с АГ, страдающих болезнью коронарных сосудов

Число вовлеченных сосудов	Распространенность НИМ, %	Средний балл	
		множественности НИМ	максимального размера НИМ
0	27,3	0,50	0,27
1	55,6**	1,07*	0,68**
2	81,3**	1,44*	1,00**
3	74,2**	1,26*	0,94**

* $p = 0,0025$; ** $p = 0,0002$ по отношению к показателю пациентов без вовлеченных сосудов.

Таблица 3. Взаимосвязь НИМ с увеличением толщины интима–медиа и наличием атеросклеротических бляшек в каротидных артериях, %

Увеличение ТИМ и наличие АСБ	Частота «немных» поражений мозга		
	НИМ-подобные поражения	одиночные НИМ	множественные НИМ
ТИМ(–)АСБ(–)	6,1	12,2	8,7
ТИМ(+)АСБ(–)	14,6	22,0	13,4
ТИМ(–)АСБ(+)	7,7	30,8	26,9
ТИМ(+)АСБ(+)	17,9	39,3	21,4

Примечание. ТИМ – толщина интима–медиа; АСБ – атеросклеротические бляшки.

от 15,7 до 35,5 % случаев [3, 37], при этом показатель распространенности у данной группы больных имеет четкую связь с морфологией каротидных бляшек [38–40]. НИМ более часты у лиц с нестабильными каротидными бляшками [40], а наличие внутрибляшковых геморрагий повышает риск цереброваскулярных событий в 6 раз, по сравнению с пациентами с атеросклеротическими бляшками иного типа (17,71 и 2,23 % соответственно) [38].

Атриальная фибрилляция. Распространенность асимптомных поражений мозга очень высока и у больных с атриальной фибрилляцией (табл. 1). В первую очередь такая ситуация связана с тем, что в данной популяции пациентов наиболее распространены такие важные факторы риска НИМ, как гипертензия и диабет [6]. Кроме того, при данной патологии риск развития клинического/«немомого» инфаркта мозга ассоциирован с показателями активации тромбоцитов. Так, у пациентов с атриальной фибрилляцией вероятность НИМ значительно повышается при увеличении значений фактора фон Виллебранда [41]. У пациентов с неклапанной атриальной фибрилляцией высокая концентрация в плазме лизофосфатидной кислоты, связанная с повышенным уровнем активации тромбоцитов, также является фактором риска НИМ [42]. Технические особенности абляции (число и тип катетеров), проводимой при атриальной фибрилляции, также существенно повышают риск развития НИМ (от 17 до 40 %; $p=0,007$) [43, 44].

Парадоксальная эмболия. В развитии асимптомных поражений мозга у людей без инсульта и/или транзиторной ишемической атаки в анамнезе важную роль может играть парадоксальная эмболия [45–47]. У лиц среднего возраста с парадоксальной эмболией, особенно с эмболией без микроангиопатии, высокой распространенностью (31 %) отличаются НИМ, расположенные вне территории перфорирующих артерий [46].

Мигрень. На сегодняшний день мигрень включена в ряд факторов повышенного риска развития асимптомных поражений мозга, поскольку у пациентов с мигренью с аурой (МА) и без нее выявлено более высокое бремя НИМ и ПБВ [48–52]. Возможным объяснением связи мигрени с ишемией мозга могут быть проблема эндотелиальной дисфункции

и низкий уровень эндотелиальных клеток-предшественников при мигрени, а также протромботическое состояние [53]. По данным многочисленных исследований, НИМ более тесно связаны с МА [50, 52, 54, 55]: распространенность НИМ среди пациентов с МА (без поправки на возраст) – 69,2 % (ОШ 5,0; 95 % ДИ 1,4–17,6) [55], среди лиц среднего возраста – 36 % [50]. Потенциальные механизмы, связывающие МА с инсультами и НИМ, включают кортикально распространяющуюся депрессию, повышенную уязвимость мозга к гипоксии, эндотелиальную дисфункцию, усиленную активацию тромбоцитов и вазоконстрикцию. В качестве еще одного потенциального базового механизма инсультов и «немых» инфарктов при МА рассматривается парадоксальная эмболия, возникающая в результате дефекта межпредсердной перегородки (foramen ovale), который обычен у пациентов с МА [50, 56]. Большинство авторов считают, что значимость связи НИМ с МА определяется локализацией НИМ. Однако в различных исследованиях значимая связь между НИМ и МА установлена для НИМ с разной локализацией: только для кортикальных НИМ [50], для мозжечковых и кортикальных НИМ [55], преимущественно для мозжечковых НИМ [57], для мозжечковых и стволовых НИМ [58], для НИМ вне мозжечка и ствола мозга [54].

Ретинопатия. Независимо от других факторов риска ретинопатия может рассматриваться в качестве фактора риска «немых» инфарктов и прогрессирования ПБВ [37], поскольку отношение шансов развития НИМ при наличии микрососудистых поражений сетчатки составляет 1,31 (95 % ДИ 1,05–1,64) [59, 60], а после коррекции по демографическим факторам и факторам кардиоваскулярного риска – 3,19 (95 % ДИ 1,56–6,50) [61].

Сужение вен сетчатки в области пересечения артериальных и венозных сосудов тесно связано с НИМ (ОШ 2,48; 95 % ДИ 1,39–4,40), с ПБВ (ОШ 2,12; 95 % ДИ 1,18–3,81), а также с прогрессированием ПБВ (ОШ 2,22; 95 % ДИ 1,00–5,88) [61]. Наличие микрососудистых аномалий сетчатки серьезно повышает заболеваемость НИМ: в среднем за 10,5 года среди лиц среднего возраста с ретинопатией, но без инсультов в анамнезе «немой» инфаркт развивается у 16,2 %, новые

ПБВ – у 24,2 %, а у 6,1 % пациентов выявляются признаки прогрессирования ПБВ [61].

Метаболический синдром. Метаболический синдром, складывающийся из высокого АД, сниженного уровня глюкозы натощак, высокого уровня триглицеридов, аномального уровня ЛПВП и абдоминального ожирения (окружность талии/индекс массы тела, ИМТ) тесно связан с асимптомными поражениями мозга, особенно в пожилой популяции (> 65 лет) [6, 62], хотя подобные тенденции были выявлены также у практически здоровых молодых людей и у лиц среднего возраста [6, 63, 64]. Метаболический синдром в целом (≥ 3 из 5 компонентов) и каждый из его компонентов в отдельности коррелируют с наличием НИМ (табл. 1), при этом количество «немых» поражений мозга прямо пропорционально числу компонентов метаболического синдрома [3, 6, 7].

Среди компонентов метаболического синдрома наиболее значимым независимым фактором риска НИМ является *высокое АД* (ОШ 3,75; 95 % ДИ 2,01–6,85) [6, 62]. Распространенность НИМ высока и среди лиц с гиперлипидемией – до 64 % [7]. Анализ с поправками на факторы риска, указанные в табл. 1, а также абдоминальное ожирение, гиперурикемию, препараты, снижающие уровень липидов, показал, что столь же значимый фактор риска НИМ, как и высокое АД, – *уровень холестерина в плазме* (ОШ 3,74; 95 % ДИ 1,45–9,68) [65]. Из 5 компонентов метаболического синдрома большинство исследователей третьим по значению фактором риска асимптомных поражений мозга считают *абдоминальное ожирение* [6]. Среди показателей, связанных с абдоминальным ожирением, несмотря на дискуссию вокруг степени значимости, независимыми факторами риска НИМ признаны: *окружность талии* (согласно данным разных авторов, ОШ 0,92; 95 % ДИ 0,59–1,45 [63]; ОШ 1,23; 95 % ДИ 0,72–2,09 [64]; ОШ 2,47; 95 % ДИ 1,27–4,78 ($p < 0,01$) [66]) и *ИМТ* (от ОШ 1,55; 95 % ДИ 1,05–2,27 [7] до ОШ 4,31; 95 % ДИ 2,40–7,71 [3]). По данным одних авторов, НИМ выявляют у лиц среднего и старшего возраста с ИМТ = $(22,1 \pm 3,2)$ кг/м² и у лиц старше 81 года при ИМТ = $(21,2 \pm 2,8)$ кг/м² [6]. Согласно другим исследованиям, риск развития НИМ повышается при ИМТ ≥ 25 кг/м² (ОШ 1,55; 95 %

ДИ 1,05–2,27) [3]. Некоторые исследователи используют усредненный пороговый показатель ИМТ = $(23,0 \pm 3,2)$ кг/м² для лиц в возрасте от 40 до 93 лет [15]. Ряд авторов предлагают в качестве фактора риска асимптомных поражений мозга рассматривать не общий объем жира, а процент висцеральной жировой ткани, поскольку данный показатель абдоминального ожирения четко коррелирует с атеросклерозом и ишемическими поражениями сосудов мозга [67, 68]. Кроме того, висцеральное отложение жира при индексе ≥ 100 см² независимо от возраста, кардиоваскулярных факторов риска, других показателей ожирения (ИМТ, окружность талии) связано с наличием асимптомных поражений мозга [68].

Биохимические факторы сосудистого риска. Общий риск возникновения асимптомных поражений мозга имеет тесную не зависящую от иных кардиоваскулярных факторов риска связь с гипергомоцистеинемией (табл. 1) [3, 6, 7]. При уровне гомоцистеина в плазме $\geq 10,67$ мкмоль/л вероятность развития НИМ повышается в разы (ОШ 5,97; 95 % ДИ 2,74–13,04) [66]. Механизм действия гипергомоцистеинемии в развитии ишемии малых сосудов мозга может заключаться либо в прямом токсическом поражении нейронов, либо в стимуляции атеросклероза путем поражения сосудистой стенки в результате повреждения эндотелиальных клеток, повышенной агрегации тромбоцитов (за счет увеличенного синтеза тромбоксана А₂ и сниженного синтеза простаглицлина) и аномального фибринолиза (из-за ухудшения эндотелийзависимой вазодилатации и усиления связывания липопротеина с фибрином) [69]. Сочетание всех указанных компонентов васкулярного поражения вызывает повышение частоты НИМ у пациентов с гипергомоцистеинемией до 69 % [7].

В группу факторов риска НИМ включают и ряд тромбоцитарных факторов, связанных с АДФ-индуцируемой гиперагрегацией тромбоцитов, поскольку способность к гиперкоагуляции может вносить значительный вклад в липогиалинозные и атеротромботические изменения малых перфорирующих артериол мозга [70]. При утренних скачках АД увеличение уровня фактора фон Виллебранда (196,6 % по сравнению со 150,1 % у пациентов без НИМ; $p < 0,01$) и спонтанная агрегация ма-

лого объема тромбоцитов ($p < 0,01$) в кровяном русле особенно тесно связаны с развитием множественных НИМ (более 3) у пожилых пациентов с гипертензией ($p < 0,05$) [70]. Согласно результатам множественного регрессионного анализа отношение шансов для множественных НИМ при утренней спонтанной агрегации малого объема тромбоцитов у данных пациентов составляет 3,0 ($p < 0,05$), а при утреннем увеличении уровня фактора фон Виллебранда – 3,3 ($p < 0,05$) [22]. У гипертоников среднего возраста (≤ 54 года) с выявленными асимптомными поражениями мозга по сравнению с пациентами с гипертензией без НИМ также увеличены уровни: протромбинового фрагмента F1+2 и фактора фон Виллебранда – в 2 раза, а фактора X, являющегося предиктором риска тромбоза, – на 30 % [41].

Риск развития НИМ у неврологически здоровых субъектов увеличивается при повышении содержания С-реактивного белка (ОШ 2,89; 95 % ДИ 1,12–7,47) [21], при уровне С-реактивного белка $\geq 0,25$ мг/дл это отношение возрастает до 3,27 ($p < 0,001$) [66]. При сочетании высокой концентрации С-реактивного белка со значительными утренними скачками АД повышается не только риск развития НИМ, но и угроза клинического инсульта (ОШ 5,77; 95 % ДИ 2,11–15,81) [21]. Механизм участия С-реактивного белка в развитии «немых» поражений мозга не совсем ясен. При хроническом эндотелиальном воспалении, характерном для болезни малых сосудов мозга [71], уровень С-реактивного белка может увеличиваться как ответ на ишемическое поражение ткани [72].

Уровни таких маркеров кардиоваскулярного риска, как N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и сердечный тропонин T, также независимо связаны с риском развития НИМ и ПБВ [73]. В ходе проспективного эпидемиологического исследования ARICS (1985–2016 гг.) [74] было

установлено, что по сравнению с добровольцами с нормальными показателями исследуемых маркеров у лиц с исходно высоким уровнем NT-proBNP и сердечного тропонина T (в 1987–1989 гг.) количество асимптомных поражений мозга было значительно выше (ОШ 3,50; 95 % ДИ 2,03–6,20 и ОШ 3,03; 95 % ДИ 1,57–5,82 соответственно), а на стадии дальнейшего наблюдения (в 2004–2006 гг.) у лиц с повышенной концентрацией NT-proBNP выявлено большее количество новых НИМ (ОШ 2,18; 95 % ДИ 1,38–3,47) [73].

Инвазивные методы. Асимптомные ишемические поражения мозга развиваются в 88 % случаев ($p = 0,029$) у пациентов с тяжелым стенозом после проведения транскатетерной замены клапана аорты [75]. «Немые» инфаркты мозга обнаруживаются и после абляции левого предсердия у пациентов с предсердной фибрилляцией, при этом степень риска НИМ связана с типом применяемой абляционной техники: более высокий риск «немых» церебральных событий ассоциирован с использованием обменных катетеров с одиночным доступом по сравнению с абляционными техниками, использующими несколько катетеров (диагностических и терапевтических) одновременно [43].

Описанные результаты популяционных исследований демонстрируют, что многочисленные патологии васкулярного генеза являются факторами риска развития асимптомных поражений головного мозга и оказывают значительный сочетанный эффект. В связи с этим среди пациентов с церебро- и кардиоваскулярными патологиями должна быть выделена популяция лиц с высоким риском развития/наличия НИМ. В отношении этой популяции существует необходимость, с одной стороны, нейровизуализации в целях выявления субклинических поражений мозга, а с другой – проведения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития новых НИМ/ПБВ.

Список литературы

1. Fisher C. M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts / C. M. Fisher // *Neurology*. – 1965. – V. 15. – P. 774–784.
2. ICD-11 Beta Draft – World Health Organization [Электронный ресурс] / Режим доступа : <http://www.who.int/classifications/icd11>.
3. Fanning J. P. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts / J. P. Fanning, A. A. Wong, J. F. Fraser // *BMC Med*. – 2014. – V. 12. – P. 119–129.

4. Emerging spectra of silent brain infarction / J. P. Fanning, A. J. Wesley, A. A. Wong, J. F. Fraser // *Stroke*. – 2014. – V. 45, № 11. – P. 3461–3471.
5. Silent brain infarction – a review of recent observations / K. R. Kovacs, D. Czuriga, D. Bereczki [et al.] // *Int. J. Stroke*. – 2013. – V. 8, № 5. – P. 334–347.
6. *Lim J. S.* Risk of «silent stroke» in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives / J. S. Lim, H. M. Kwon // *Clin. Interv. Aging*. – 2010. – V. 5. – P. 239–251.
7. The «silence» of silent brain infarctions may be related to chronic ischemic preconditioning and nonstrategic locations rather than to a small infarction size / C. Feng, X. Bai, Y. Xu [et al.] // *Clinics. (Sao Paulo)*. – 2013. – V. 68, № 3. – P. 365–369.
8. The prevalence and risk factor analysis of silent brain infarction in patients with first-ever ischemic stroke / S. H. Oh, N. K. Kim, S. H. Kim [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2010. – V. 293, № 1–2. – P. 97–101.
9. White matter hyperintensities of presumed vascular origin: a population-based study in rural Ecuador (The Atahualpa Project) / O. H. Del Brutto, R. M. Mera, V. J. Del Brutto [et al.] // *Int. J. Stroke*. – 2014. – V. 55, № 12. – P. 2077–2078.
10. *Moran C.* Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes / C. Moran, T. G. Phan, V. K. Srikanth // *Int. J. Stroke*. – 2012. – V. 7, № 1. – P. 36–46.
11. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study / L. Blanco-Rojas, A. Arboix, D. Canovas [et al.] // *BMC Neurol.* – 2013. – V. 13. – P. 203–209.
12. Intracerebral monitoring of silent infarcts after subarachnoid hemorrhage / R. Helbok, R. C. Madineni, M. J. Schmidt [et al.] // *Neurocrit. Care*. – 2011. – V. 14, № 2. – P. 162–167.
13. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy / W. T. Kimberly, A. Gilson, N. S. Rost [et al.] // *Neurology*. – 2009. – V. 72. – P. 1230–1235.
14. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy / Y. Okamoto, M. Ihara, H. Tomimoto [et al.] // *Neurology*. – 2010. – V. 74, № 1. – P. 93.
15. Sex differences in the risk profile and male predominance in silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri brain MRI study / Y. Takashima, Y. Miwa, T. Mori [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2010. – V. 33. – P. 748–752.
16. Investigating silent strokes in hypertensives: a magnetic resonance imaging study (ISSYS): rationale and protocol design / I. Riba-Llena, C. I. Jarca, X. Mundet [et al.] // *BMC Neurol.* – 2013. – V. 13. – P. 130–137.
17. Prevalence and associated factors of silent brain infarcts in a Mediterranean cohort of hypertensives / P. Delgado, I. Riba-Llena, J. L. Tovar [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – V. 64, № 3. – P. 658–663.
18. Association between silent brain infarct and arterial stiffness indicated by brachial-ankle pulse wave velocity / N. Saji, K. Kimura, H. Shimizu, Y. Kita // *Intern. Med.* – 2012. – V. 51, № 9. – P. 1003–1008.
19. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / R. F. Gottesman, J. Coresh, D. J. Catellier [et al.] // *Stroke*. – 2010. – V. 41. – P. 3–8.
20. *Гафуров Б. Г.* Клинико-патогенетическая характеристика «немых» лакунарных инфарктов мозга у больных артериальной гипертензией / Б. Г. Гафуров, А. А. Алимова // *Мед. альманах*. – 2009. – № 1, вып. 6. – С. 113–115.
21. The relationship between the morning blood pressure surge and low-grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events / M. Shimizu, J. Ishikawa, Y. Yano [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – V. 219, № 1. – P. 316–321.
22. Morning blood pressure surge, morning platelet aggregation, and silent cerebral infarction in older Japanese hypertensive patients / K. Kario, Y. Yano, T. Matsuo [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – V. 29, № 12. – P. 2433–2439.
23. Stress-induced blood pressure reactivity and silent cerebrovascular disease / S. R. Waldstein, E. L. Siegel, D. Lefkowitz [et al.] // *Stroke*. – 2004. – V. 35. – P. 1294–1298.

24. Lee H. Y. Aging and arterial stiffness / H. Y. Lee, B. H. Oh // *Circ. J.* – 2010. – V. 74. – P. 2257–2262.
25. Association of arterial stiffness with silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study / R. Hatanaka, T. Obara, D. Watabe [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – V. 31. – P. 329–337.
26. Pulse wave velocity is associated with β -amyloid deposition in the brains of very elderly adults / T. M. Hughes, L. H. Kuller, E. J. Barinas-Mitchell [et al.] // *Neurology.* – 2013. – V. 81, № 19. – P. 1711–1718.
27. Mechanical stresses, arterial stiffness, and brain small vessel diseases: Shimanami Health Promoting Program Study / Y. Okada, K. Kohara, M. Ochi [et al.] // *Stroke.* – 2014. – V. 45, № 11. – P. 3287–3292.
28. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review / J. Singer, J. N. Trollor, B. T. Baune [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2014. – V. 15. – P. 16–27.
29. The association of ankle-brachial index with silent cerebral small vessel disease: results of the Atahualpa Project / O. H. Del Brutto, M. J. Sedler, R. M. Mera [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2015. – doi: 10.1111/ijvs.12450. [Epub ahead of print].
30. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI) / N. Saji, K. Kimura, H. Shimizu, Y. Kita // *Hypertens. Res.* – 2012. – V. 35, № 7. – P. 756–760.
31. Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects / S. Y. Choi, H. E. Park, H. Seo [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2013. – V. 20, № 2. – P. 178–185.
32. Aortic pulse wave velocity predicts focal white matter hyperintensities in a biracial cohort of older adults / C. Rosano, N. Watson, Y. Chang [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – V. 61, № 1. – P. 160–165.
33. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community / C. W. Tsao, S. Seshadri, A. S. Beiser [et al.] // *Neurology.* – 2013. – V. 81, № 11. – P. 984–991.
34. LA volumes and reservoir function are associated with subclinical cerebrovascular disease: the CABL (Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions) study / C. Russo, Z. Jin, R. Liu [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2013. – V. 6. – P. 313–323.
35. Subclinical left ventricular dysfunction and silent cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study / C. Russo, Z. Jin, S. Homma [et al.] // *Circulation.* – 2013. – V. 128, № 10. – P. 1105–1111.
36. Increased intima–media thickness and atherosclerotic plaques in the carotid artery as risk factor for silent brain infarcts / K. Inoue, M. Matsumoto, T. Shono [et al.] // *J. Stroke & Cerebrovasc. Dis.* – 2007. – V. 16, № 1. – P. 14–20.
37. Postoperative neurological complications and risk factors for pre-existing silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting / A. Ito, T. Goto, K. Maekawa [et al.] // *J. Anesth.* – 2012. – V. 26, № 3. – P. 405–411.
38. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging / T. Saam, H. Hetterich, V. Hoffmann [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – V. 62, № 12. – P. 1081–1091.
39. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis / A. Gupta, H. Baradaran, A. D. Schweitzer [et al.] // *Stroke.* – 2013. – V. 44, № 11. – P. 3071–3077.
40. The analysis of the connection between plaque morphology of asymptomatic carotid stenosis and ischemic brain lesions / D. Milosević, J. Pasternak, V. Popović [et al.] // *Vojnosanit. Pregl.* – 2013. – V. 70, № 11. – P. 993–998.
41. Subcortical ischemic change in young hypertensive patients: frequency, effect on cognitive performance and relationship with marker of endothelial and haemostatic activation / D. Consoli, A. Di Carlo, D. Inzitari [et al.] // *Eur. J. Neurology.* – 2007. – V. 14. – P. 1222–1229.
42. Lysophosphatidic acid level and the incidence of silent brain infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation / Z. G. Li, Z. C. Yu, Y. P. Yu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2010. – V. 11, № 10. – P. 3988–3998.
43. Exchanging catheters over a single transseptal sheath during left atrial ablation is associated with a higher risk for silent cerebral events / T. Deneke, K. Nentwich, R. Schmitt [et al.] // *Indian Pacing Electrophysiol. J.* – 2014. – V. 14, № 5. – P. 240–249.

44. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review / T. Deneke, P. Jais, M. Scaglione [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2015. – doi: 10.1111/jce.12608. [Epub ahead of print].
45. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale / A. Nozari, E. Dilekoz, I. Sukhotinsky [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2010. – V. 67. – P. 221–229.
46. Paradoxical embolism as a cause of silent brain infarctions in healthy subjects: the ICONS study (Identification of Cause of Silent Cerebral Infarction in Healthy Subjects) / S. J. Kim, H. Y. Shin, Y. S. Ha [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – V. 20, № 2. – P. 353–360.
47. Silent cerebral events in asymptomatic carotid stenosis / G. Jayasooriya, A. Thapar, J. Shalhoub, A. H. Davies // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – V. 54, № 1. – P. 227–236.
48. *Hougaard A.* Migraine and structural abnormalities in the brain / A. Hougaard, F. M. Amin, M. Ashina // *Curr. Opin. Neurol.* – 2014. – V. 27, № 3. – P. 309–314.
49. Migraine and stroke: «vascular» comorbidity / D. Guidetti, E. Rota, N. Morelli, P. Immovilli // *Front. Neurol.* – 2014. – V. 5, article 193. – P. 1–11.
50. Migraine with aura and silent brain infarcts lack of mediation of patient foramen ovale / L. Calviere, P. Tall, P. Massabuau [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – V. 20, № 12. – P. 1560–1565.
51. *Sacco S.* Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease / S. Sacco, T. Kurth // *Cur. Cardiol. Rep.* – 2014. – V. 16, № 9, article 524. – P. 1–7.
52. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis / A. Bashir, R. B. Lipton, S. Ashina, M. Ashina // *Neurology.* – 2013. – V. 81, № 14. – P. 1260–1268.
53. *Guegan-Massardier E.* Migraine and vascular risk / E. Guegan-Massardier, C. Lucas // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2013. – V. 169, № 5. – P. 397–405.
54. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based epidemiology of vascular ageing-MRI study / T. Kurth, S. Mohamed, P. Maillard [et al.] // *BMJ.* – 2011. – V. 342. – P. 735–737.
55. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: the italian project on stroke in young adults / A. Pezzini, M. Grassi, C. Lodigiani [et al.] // *Stroke.* – 2011. – V. 42. – P. 17–21.
56. *Kurth T.* Migraine and stroke: a complex association with clinical implications / T. Kurth, H. Chabriat, M. G. Boussier // *Lancet Neurol.* – 2012. – V. 11. – P. 92–100.
57. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts / A. I. Scher, L. S. Gudmundsson, S. Sigurdsson [et al.] // *JAMA.* – 2009. – V. 301. – P. 2563–2570.
58. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions / M. C. Kruit, M. A. van Buchem, P. A. Hofman [et al.] // *JAMA.* – 2004. – V. 291. – P. 427–434.
59. Microvascular lesions in the brain and retina: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study / C. Qiu, M. F. Cotch, S. Sigurdsson [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2009. – V. 65. – P. 569–576.
60. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / L. S. Cooper, T. Y. Wong, R. Klein [et al.] // *Stroke.* – 2006. – V. 37. – P. 82–86.
61. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study / N. Cheung, T. Mosley, A. Islam [et al.] // *Brain.* – 2010. – V. 133, № 7. – P. 1987–1993.
62. Significant association of metabolic syndrome with silent brain infarction in elderly people / H. M. Kwon, B. J. Kim, J. H. Park [et al.] // *J. Neurol.* – 2009. – V. 256. – P. 1825–1831.
63. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people / H. M. Kwon, B. J. Kim, S. H. Lee [et al.] // *Stroke.* – 2006. – V. 37. – P. 466–470.
64. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects / K. Park, N. Yasuda, S. Toyonaga [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2008. – V. 79. – P. 719–721.
65. Are serum cholesterol levels associated with silent brain infarcts? The Seiryu Clinic Study / M. Asumi, T. Yamaguchi, K. Saito [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – V. 210, № 2. – P. 674–677.
66. Prevalence and risk factors of cerebral white matter changes and silent infarcts on brain computed tomography scans among community-dwelling healthy adults: The PRESENT project

Hyunyoung / H. Park, J. H. Jo, J. S. Cheong [et al.] // *Neurology Asia*. – 2014. – V. 19, № 4. – P. 351–356.

67. Body fat distribution as a risk factor for cerebrovascular disease: an MRI-based body fat quantification study / H. S. Karcher, R. Holzwarth, H. P. Mueller [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – V. 35, № 4. – P. 341–348.

68. Visceral fat accumulation is associated with cerebral small vessel disease / K. Yamashiro, R. Tanaka, Y. Tanaka [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2014. – V. 21, № 4. – P. 667–673.

69. Different impact of hyperhomocysteinemia on cerebral small vessel ischemia and cervico-cerebral atherosclerosis in non-stroke individuals / S. Y. Park, S. A. An, H. B. Lee [et al.] // *Thromb. Res.* – 2013. – V. 131, № 1. – P. 12–16.

70. *Ono K.* Correlation between increased platelet ADP aggregability and silent brain infarcts / K. Ono, H. Arimoto, T. Shirotani // *Brain Nerve*. – 2012. – V. 64, № 2. – P. 185–189.

71. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study / E. J. van Dijk, N. D. Prins, S. E. Vermeer [et al.] // *Circulation*. – 2005. – V. 112. – P. 900–905.

72. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction / T. Hoshi, K. Kitagawa, H. Yamagami [et al.] // *Stroke*. – 2005. – V. 36. – P. 768–772.

73. Cardiovascular biomarkers and subclinical brain disease in the atherosclerosis risk in communities study / R. T. Dadu, M. Fornage, S. S. Virani [et al.] // *Stroke*. – 2013. – V. 44, № 7. – P. 1803–1808.

74. Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). – Режим доступа :

<https://www2.csc.unc.edu/aric/>.

75. Silent ischemic brain lesions after transcatheter aortic valve replacement: lesion distribution and predictors / M. Samim, J. Hendrikse, H. B. van der Worp [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Jan 18. [Epub ahead of print].

І.М. Нікішкова, В.М. Міщенко

ВАСКУЛЯРНІ ПАТОЛОГІЇ ЯК ЧИННИКИ РИЗИКУ АСИМПТОМНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

У статті обговорюються дані літератури, що пов'язані з проблемою ролі церебро- та кардіо-васкулярних патологій у розвитку асимптомних уражень мозку. Комплексний аналіз результатів численних популяційних досліджень дозволив сформулювати чітку схему ступенів значущості окремих васкулярних патологій, а також їх поєднань з точки зору загрози виникнення «німих» інфарктів та ураження білої речовини мозку.

Ключові слова: асимптомні ураження головного мозку, «німі» інфаркти мозку, ураження білої речовини, церебро- та кардіоваскулярні патології, чинники ризику.

І.М. Nikishkova, V.M. Mishchenko

VASCULAR PATHOLOGIES AS RISK FACTORS OF ASYMPTOMATIC BRAIN DAMAGES: A REVIEW

In the article literature data concerning the problem of role of cerebro- and cardiovascular pathologies in development of asymptomatic brain damages are discussed. An integrated analysis of results of numerous population studies allowed formation of a clear scheme of levels of significance for certain vascular pathologies and their combinations from the point of view of hazard of the development of silent brain infarcts and white matter lesions.

Key words: asymptomatic brain damages, silent brain infarct, white matter lesions, cerebro- and cardiovascular pathologies, risk factors.

Поступила 18.02.15