

# РИСК РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МОЗГА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ АНГИОГРАФИИ

Ю. В. СЫТЫЙ<sup>1</sup>, О. В. Зотова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> УЗ «5-я городская клиническая больница», г. Минск

<sup>2</sup> РНПЦ «Кардиология», г. Минск

*В статье представлены данные о взаимосвязи артериальных аневризм головного мозга с риском развития инфаркта мозга по данным компьютерно-томографической ангиографии. Приведен предложенный нами логистический регрессионный анализ прогнозирования риска развития инфаркта мозга у больных с артериальными аневризмами головного мозга и особенности лабораторных данных.*

**Ключевые слова:** компьютерно-томографическая ангиография, предикторы риска развития инфаркта мозга, артериальная аневризма.

## Введение

По многочисленным публикациям в структуре инсультов преобладают инфаркты мозга (инфаркт мозга (ИМ) диагностируется у 55% пациентов с ОНМК, у 30% - внутримозговое кровоизлияние и у 15% - субарахноидальное кровоизлияние (САК)). По мнению других авторов, ишемические инсульты составляют 70-85% всех случаев инсульта, кровоизлияние в мозг – 20-25%, субарахноидальное кровоизлияние – 5% [9]. В некоторых публикациях приводятся следующие сведения о соотношении ишемического и геморрагического инсультов – 85:15 [6, 13]. В связи с увеличением частоты цереброваскулярных заболеваний, высокой смертностью населения от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и значительной инвалидизацией в результате ишемических и геморрагических нарушений церебральной гемодинамики эти заболевания являются актуальной медико-социальной проблемой [2].

Независимо от причины, вызвавшей локальную ишемию мозга, развивается каскад патобиологических изменений, приводящих к необратимому повреждению нервной ткани по механизму некроза или апоптоза [1, 5]. Процесс ишемии мозга динамический, и, как правило, потенциально обратимый. Степень ишемического повреждения находится в зависимости от глубины и длительности снижения церебрального кровотока.

В случае снижения уровня мозгового кровотока до 55 мл на 100 г в 1 мин. развивается первая реакция мозга в виде угнетения белкового синтеза, до 35 мл на 100 г в 1 мин. – активация анаэробного гликолиза. При снижении этого показателя до 20 мл на 100 г в 1 мин. формируется энергетическая недостаточность, наблюдается дестабилизация мембран нейронов и выброс нейротрансмиттеров. Развивающиеся энергетический дефицит и лактацидоз способствуют глиальной активации; при дальнейшем снижении кровотока формируется инфаркт мозга – некроз и апоптоз клеток в очаге ишемии [4, 19]. В течение 6-8 минут нейроны остаются жизнеспособными и могут восстановить свои функции при нормализации кровообращения. При локальной ишемии мозга вокруг участка с необратимыми изменениями формируется зона, кровоснабжение которой ниже уровня, необходимого для нормального функционирования, но выше критического порога необратимых изменений – «ишемическая полутень», или «пенумбра». В этой зоне морфологические изменения отсутствуют. Гибель клеток в об-

ласти пенумбры приводит к расширению зоны инфаркта. Однако эти клетки в течение определенного времени могут сохранять свою жизнеспособность. Окончательное формирование зоны инфаркта завершается через 48 - 56 часов [5, 8].

Апоптоз – генетически запрограммированная гибель неполноценной клетки в случае развития гипоксии. При этом погибают и потенциально восстанавливаемые клетки. Процесс апоптоза отличается от некроза тем, что последний развивается под действием травмы или других экзогенных факторов. При этом происходит разрыв внутриклеточных мембран, высвобождаются лизосомальные ферменты, которые активируют протеолиз. Клетки набухают, развивается воспалительная реакция в окружающей ткани. При апоптозе лизосомы остаются интактными, фрагментируется цитоплазма и хроматин, клетка сморщивается, а ее остаток быстро утилизируется соседними клетками без воспалительной реакции окружающей ткани [14].

Такие процессы, как ишемия и гипоксия мозга, могут являться факторами патогенеза большинства патологических состояний центральной нервной системы (травма, воспаление, судороги и др.) различной природы. Проблема сосудистого спазма и церебральной ишемии является важной среди вопросов, связанных с геморрагическим периодом разрывов аневризм сосудов головного мозга [10, 14, 15]. Среди причин неблагоприятных и летальных исходов оперативного лечения артериальных аневризм на первом месте ишемия мозга вследствие сосудистого спазма (33,5%), а не повторные кровоизлияния (17,5%) [15, 18].

В силу особенностей состава вещества мозга (наиболее высокое в организме человека содержание фосфолипидов, полиненасыщенных жирных кислот, Fe<sup>2+</sup> и низкое содержание витамина А, низкая плотность глутатионпероксидазы и почти полное отсутствие каталазы) и высокого потребления кислорода, головной мозг весьма чувствителен к окислительному стрессу. При прочих равных условиях (продувание *in vitro* чистого кислорода в течение 3 ч. при температуре 37° С) накопление МДА в гомогенатах мозга крыс в 20 раз выше, чем в гомогенатах печени. Мозг весьма чувствителен к ишемии, плохо ее переносит. Основные факторы антиоксидантной защиты мозга содержатся не в ее веществе, а в крови [4, 6, 19].

Учитывая вышеизложенное, одной из актуальных задач в проблеме ОНМК является определение и ранжирование предикторов риска развития инфаркта мозга. Установлено, что основные факторы риска имеют разное значение в развитии острой цереброваскулярной патологии и острого коронарного синдрома: в первом случае ведущую роль играют артериальная гипертензия (АГ) и фибрилляция предсердий (ФП), во втором – курение, гиперлипидемия, сахарный диабет и избыточная масса тела. АГ – один из факторов прогрессирования атеросклероза, увеличения частоты сердечно-сосудистых заболеваний, особенно инсультов [17]. Ожирение является либо причиной заболеваний, либо фактором, отягощающим течение уже имеющейся патологии. У пациентов, страдающих ожирением, вероятность развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта в 1,9-2,1 раза выше, а смертность – в 2 раза больше [12, 16].

В последние десятилетия все факторы риска развития инфаркта мозга принято делить на корригируемые и некорригируемые. К корригируемым факторам риска относят: гиперхолестеринемию (уровень общего холестерина (ОХС) в сыворотке венозной крови натощак выше 5 ммоль/л для пациентов, не страдающих сахарным диабетом, и выше 4,5 ммоль/л для пациентов с этим заболеванием), гипертриглицеридемию (уровень триглицеридов в сыворотке венозной крови натощак выше 1,7 ммоль/л), наличие дислиппротеидемии (коэффициент атерогенности (КА) выше 3,0 Ед), курение, избыточную массу тела (индекс массы тела больше 25 кг/м<sup>2</sup>), гипертонические кризы и преходящие нарушения мозгового кровообращения в анамнезе [7]. К некорригируемым факторам риска относят следующие: возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), отягощенная наследственность по инфаркту мозга (наличие родственников первой линии родства, умерших от цереброваскулярной патологии: женщин в возрасте до 65 лет, мужчин – до 55 лет) [11].

Ишемический инсульт (инфаркт мозга) по патогенезу классифицируется на (возникает в 34% случаев на фоне атеросклероза церебральных артерий крупного или среднего калибра) кардиоэмболический (22%) – возникает при полной или частичной закупорке эмболом артерии мозга), гемодинамический (обусловлен гемодинамическими факторами – снижением артериального давления и диагностируется в 15% случаев) и лакунарный (обусловлен поражением небольших перфорирующих артерий и встречается в 20%) [3].

Атеросклероз и тромбообразование – наиболее распространенная патология церебральных и прецеребральных артерий, вызывающая ишемические нарушения мозгового кровообращения. Образование атеросклеротической бляшки обусловлено отложением липидов в стенке артерий, а ее рост осложняется изъязвлением и тромбообразованием вследствие адгезии тромбоцитов. Снижение кровотока возникает при гемодинамически значимом стенозе (сужение 70-75% площади просвета) и далее нарастает пропорционально степени сужения. Фрагменты тромба могут быть источником эмболии более дистального отдела артерии (артерио-артериальная эмболия) [5].

Для получения информации о причине ишемического инсульта проводится ультразвуковое сканирование прецеребральных артерий и мозговых артерий. Однако наиболее информативными методами являются: церебральная ангиография, магнитно-резонансная ангиография (МРА) и компьютерно-томографическая ангиография (КТА).

При компьютерной томографии (КТ) головного мозга область пониженной плотности у большинства больных выявляется через 12-24 часа с момента ишемического инсульта. При меньшей давности поражение не обнаруживается почти в половине случаев. Небольшие по размеру инфаркты мозга часто не дифференцируются на безконтрастных КТ изображениях даже на 3-4 день заболевания (в период, когда инфаркты визуализируются наилучшим образом), однако могут быть обнаружены при КТ с контрастированием.

**Цель исследования** – определение предикторов риска развития инфаркта мозга, их связи с артериальными аневризмами головного мозга и на их основе разработка прогностической модели.

### Материал и методы

Для достижения цели изучены и проанализированы клинические данные, полученные в результате обследования 166 пациентов, проходивших лечение в неврологических отделениях УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска и УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска.

Критериями включения пациентов в исследование явились: подтвержденный ИМ в остром периоде клинически или по данным КТ или МРТ, подтвержденное при КТА исследовании наличие АА головного мозга.

Все больные были разделены на группы: 1 основная (44 пациента с ИМ), 2 основная (93 пациента, прошедших КТА по поводу подозрения на наличие артериальных аневризм головного мозга) и 3 группа – 29 пациентов без признаков инфаркта мозга. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Все пациенты проходили комплексное обследование, включая анамнез, объективное обследование, КТ/МРТ головного мозга, лабораторные исследования (ОХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП сыворотки крови), определение индекса массы тела, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и АД, эхокардиографию. Пациентам 2 основной группы производилась компьютерно-томографическая ангиография.

Для пациентов с верифицированным ИМ определяли локализацию и размер очага поражения. При синдромологическом анализе и сопоставлении данных МРТ или КТ установлено, что в изучаемых группах ИМ развился в правой каротидной системе у 17 пациентов, поражение в левой каротидной системе у 22 пациентов, в вертебробазилярной системе у 5 пациентов.

Очаговые изменения вещества мозга при КТ/МРТ были визуализированы у 44 обследованных пациентов: малый диаметр очага диагностировали у 18 пациентов, средний – у 13 пациентов, большой – у 11 пациентов, обширные – у 3 пациентов. Размер очага поражения оценивали на основании следующих критериев: в каротидной системе обширный инфаркт распространялся на весь бассейн внутренней сонной артерии, т.е. на все области мозга, которые кровоснабжаются из средней или передней мозговой артерии. Большим называют инфаркт, распространяющийся на весь бассейн одной из мозговых артерий; инфаркт средней величины локализовался в пределах бассейна корковых или глубоких ветвей передней и/или средней мозговой артерии. Малые по размеру инфаркты не превышали 1-1,5 см и располагались как в белом, так и в сером веществе. В вертебробазилярной системе инфаркты, распространяющиеся на бассейн интракраниального отдела позвоночной и базилярной артерии, относятся к обширным; на бассейны крупных ветвей позвоночной и базилярной артерий – к средним и большим инфарктам. Малые инфаркты обнаружива-

лись в разных отделах вертебробазилярной системы, их размеры не превышали 1 см в диаметре [11].

Острое нарушение мозгового кровообращения диагностировали на основании оценки клинической картины, анамнестических сведений, данных клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее МРТ (General Electric, США) с напряженностью магнитного поля в 1,5 Тесла или КТ, которая выполнялась на 16-срезовом рентгеновском компьютерном томографе со спиральным типом сканирования (General Electric, США).

Критериями наличия очага повреждения при проведении КТ или МРТ на томограммах считали очаги пониженной плотности, ранние (в первые 24 ч) проявления изменений паренхимы мозга: утолщение извилин, сужение субарахноидальных пространств.

Полученные результаты обработаны с использованием пакета прикладного программного обеспечения STATISTICA 6,0 (Stat Soft, США). Для создания прогностических моделей использовали логистический анализ. Вероятность наступления события (инфаркта мозга) рассчитывалась по формуле [4].

Вероятность наступления события возрастает при  $P < 0,05$ .

Прогностическую ценность предикторов оценивали методом дискриминации с помощью сравнения площадей под кривыми операционных характеристик. Для статистического сравнения диагностических моделей были выбраны следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность, диагностическая точность, ошибка.

### Результаты и обсуждение

После проведения корреляционного анализа 14 переменных были признаны высоко информативными. Коэффициенты корреляций результирующего признака ишемического инсульта с клинико-лабораторными и инструментальными данными представлены в табл. 1.

Таблица 1 - Корреляция клинико-лабораторных и инструментальных показателей с клиническим исходом (развитием инфаркта мозга)

Фактор	$r_s$	P
КА, ед.	0,84	<0,001
СРБ, ммоль/л	0,65	<0,001
ОХС, ммоль/л	0,59	<0,001
АГ	0,30	0,014
Средняя ЧСС	0,37	0,043
ЛП, мм	-0,33	0,006
КСР, мм	0,41	<0,001
КДО (Смл)	0,83	<0,001
ФВ (S), %	-0,65	<0,001
Диаметр АА	0,60	<0,001
Козфа. увеличения АА	0,66	<0,001
Наличие формирующейся АА (ФАА)	0,72	<0,001

Примечание: КА – коэффициент атерогенности, СРБ – С-реактивный белок, ОХС – общий холестерин, АГ – артериальная гипертензия, ЧСС – число сердечных сокращений, ЛП – левое предсердие, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, ФВ – фракция выброса, АА – артериальная аневризма головного мозга, ФАА – формирующаяся артериальная аневризма

Как видно из приведенных данных таблицы 1, результирующий признак тесно связан ( $r_s > 0,70$ ) с такими показателями, как КА, КДО и ФАА. Умеренная корреляци-

онная взаимосвязь ( $r_s = 0,50-0,70$ ) выявлена с уровнем СРБ, ОХС, ФВ ЛЖ, диаметром АА и коэффициентом увеличения АА.

С остальными переменными корреляционная связь была умеренной или слабой ( $r_s < 0,50$ ).

В результате логистического регрессионного анализа определено, что только три из предложенных переменных вносят весомый вклад в прогнозирование риска развития инфаркта мозга: КА, ФВ ЛЖ и наличие ФАА. Для каждого из выделенных предикторов была рассчитана константа (443,5) и коэффициенты логистической регрессии (таблица 2).

Таблица 2 - Предикторы развития инфаркта мозга

Независимые предикторы	B	Wald test	P	ОИП	95% ДИ для ОИП	
					-95%	+95%
КА, ед	50,05	7,58	0,008	10	3,0	27,0
ФВ ЛЖ (S), %	-8,37	7,52	<0,001	0,69	0,53	0,91
Формирующаяся АА (ФАА)	51,26	7,59	<0,001	12	3,2	28,0

Таблица 3 - Пороговые значения предиктор ов развития инфаркта мозга по комбинированной конечной точке

Предикторы риска	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
КА, ед.	>3,05	94,4%	87,0%
ФВ ЛЖ, %	<55,0	84,5%	91,3%
ФАА, мм	>1,5	96,2%	97,8%

Таблица 4 - Показатели эффективности прогностической модели

Эмпирические случаи	Предсказанные случаи		Корректность
	Инфаркт мозга	Нет инфаркта мозга	
Инфаркт мозга	34	3	92,2%
Нет инфаркта мозга	3	23	87,9%
Диагностическая точность			89,0%

После введения полученных параметров в уравнение регрессии оно приняло следующий вид:

$$\text{logit}(P) = 50,05x(\text{КА}) + 51,26x(\text{ФАА}) - 8,37x(\text{ФВ}) + 443,5$$

Значимость для модели в целом составила  $P < 0,001$ .

ROC - анализ подтвердил высокую предсказательную ценность показателей КА, ФВ ЛЖ и ФАА: значение АИС для КА составило 0,95 ( $P < 0,001$ ), для ФВ – 0,88 ( $P < 0,001$ ), для ФАА – 0,92 ( $P < 0,001$ ). Были установлены следующие оптимальные пороговые значения: для КА – 3,05 Ед (94,4% чувствительность и 87% специфичность), для ФВ ЛЖ – 55,0% (чувствительность – 84,5%, специфичность – 91,3%), для ФАА – 1,5 мм (чувствительность – 96,2%, специфичность – 97,8%). Таким образом, пациенты со значениями КА выше пороговых 3,05 Ед, ФВ ЛЖ <55% и ФАА  $e^{1,5}$  мм относятся к группе высокого риска развития инфаркта мозга (таблица 3).

Диагностическая точность данной модели составила 89,5%: из 37 пациентов инфаркт мозга правильно распознан в 34 случаях, что свидетельствует о высокой предсказательной чувствительности (91,9%) и специфичности (87,8%) (таблица 4).

Как показывают материалы таблицы 4, количество случаев предсказанного инфаркта мозга составило 34, а количество случаев с отрицательным ответом в отношении риска развития инфаркта мозга у больных с развившимся в последующем инфарктом мозга – 3. Количество предсказанных случаев инфаркта мозга, в которых

не развился инфаркт мозга за период наблюдения, составило 3, а количество предсказанных случаев с низким риском развития инфаркта мозга за период наблюдения – 23. Таким образом, диагностическая точность прогностической модели составила 89%.

### Выводы

1. Прогнозирование риска развития инфаркта мозга у пациентов с артериальными аневризмами головного мозга позволяет своевременно выявить группу лиц, имеющих высокий риск цереброваскулярной катастрофы при использовании неинвазивных диагностических методов.

2. Выявленными нами предикторами риска развития инфарктов мозга, связанными с артериальными аневризмами головного мозга, являются: коэффициент атерогенности более 3,05 Ед, фракция выброса левого желудочка менее 55% и формирующаяся артериальная аневризма более 1,5 мм.

3. Диагностическая точность модели для прогнозирования инфаркта мозга 89,0%.

### Список использованной литературы

1. Болдырев, А.А. Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге / А.А. Болдырев // Нейрохимия. 1995. – Т. 12, № 3. – С. 246-257.
2. Варакин, Ю.Я. Эпидемиология сосудистых заболеваний головного мозга / Ю.Я. Варакин // Очерки ангионеврологии / под ред. З.А. Суслиной. – М.: Атмосфера. 2005. – С. 66-81.
3. Верещагин, Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике / Н.В. Верещагин // Нервные болезни. [Электронный ресурс]. – 2004. №1. С. 19-20. Режим доступа: [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru). – Дата доступа: 02.05.2012.
4. Гелис, Л.Г. Методы прогнозирования послеоперационных осложнений у пациентов с острыми коронарными синдромами / Инструкция по применению // Л.Г. Гелис. – Минск. – 2011. 7 с.
5. Дамулин, И. В. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге / И.В. Дамулин, В.А. Парфенов, А.А. Скоромец, Н.Н. Яхно. // Болезни нервной системы / Под редакцией Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1. – С. 231-302. – 744 с. – ISBN 5-225-04662-2
6. Диагностика и дифференцированное патогенетическое лечение ишемического инсульта в бассейне каротидных артерий: инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения

Республики Беларусь 13.05.2005г. Г.К. Недзведь и др.; НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. – Минск, 2005. – 32с.

7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр / Ком. экспертов Всерос. науч. о-ва кардиологов (ВНОК). – М. 2009. – 80 с.
8. Евзельман, М.А. Ишемический инсульт / М.А. Евзельман / Орел, 2003. – 325 с.
9. Исмагилов, М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания / М.Ф. Исмагилов // Неврологический вестник. — 2005. — Т. XXXVII. — № 1-2. — С. 67-76.
10. Олешкевич, Ф.В. Антиоксидантная терапия при хирургическом лечении артериальных аневризм головного мозга / Ф.В. Олешкевич, А.А. Скороход, А.С. Федулов, А.Г. Мойсеенко // Материалы VI международной конференции “Биоантиоксидант”. – Москва. 2002. – С. 432-434.
11. Суслина, З.А. Практическая кардионеврология / З.А. Суслина, А.В. Фоякин. – М.: ИМА – ПРЕСС, 2010. – 304 с.
12. “Brain Basics: Preventing Stroke” / National Institute of Neurological Disorders and Stroke // Retrieved 2009. P 1132-1136.
13. Colivicchi, F. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement / F. Colivicchi [et al.] Stroke. – 2004. - Vol. 35, № 9. – P. 2094-2098.
14. Ezekowitz, J.A. “Stroke: strategies for primary prevention”. / J.A. Ezekowitz, S.E. Straus, S.R. Majumdar, F.A. McAlister // American Family Physician 68, 12. – December 2003 P. 2379–86.
15. Planas, A.M. Signaling pathways mediating inflammatory responses in brain ischaemia / A.M. Planas, R. Gorina, A. Chamorro Biochem // Soc Trans. — 2006. — № 34. — P. 1267-1270.
16. Kaste, M. Statins in threatened stroke / M. Kaste // Stroke. 2003. – Vol. 34 №2. – P. 351-353.
17. Keezer, M.R. Blood pressure and antihypertensive therapy as predictors of early outcome in acute ischemic stroke / M.R. Keezer [et al.] //Cerebrovasc. Dis. – 2008. Vol. 25 №3, - P. 202-208.
18. O’Sullivan, S.B., Susan B. “Stroke” / S.B. O’Sullivan, B. Susan // Physical Rehabilitation. Philadelphia: F.A. Davis Company. 2007. – 719 p.
19. Sims, N.R., Muyderman H. “Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke” / N.R. Sims, H. Muyderman // Biochimica et Biophysica. Acta 1802. – 1. September. 2009. P. 80–91.

## RISK OF DEVELOPMENT OF STROKE IN PATIENTS WITH CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSMS BY COMPUTED TOMOGRAPHIC ANGIOGRAPHY DATA

Yu.V.Sytyj<sup>1</sup>, Yu.V.Zotova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Public Health Establishment «Municipal Clinical Hospital №5», Minsk

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk

*The article presents the data on interrelation of cerebral arterial aneurysms and the risk of stroke development using the finding by computed tomographic angiography. The logistic regression analysis of brain stroke prognosis in patients with cerebral arterial aneurysms has been suggested and features of laboratory data have been described.*

*Keywords: computed tomographic angiography, risk predictors of brain stroke, arterial aneurysm.*

Поступила 08.05.2012