

УДК 616.831-005: 616.1/4: 612.66-071

*И.Н. Никишкова**ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков*

НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ И СОМАТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА АСИМПТОМНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проанализированы данные литературы, касающиеся значимости немодифицируемых и соматических факторов риска с точки зрения развития «немых» инфарктов и поражений белого вещества головного мозга. Сравнительная оценка связи асимптомных поражений мозга с различными медицинскими состояниями, генетическими особенностями и демографическими характеристиками пациентов подтвердила важную роль немодифицируемых и соматических факторов риска в механизмах развития субклинических цереброваскулярных событий.

Ключевые слова: асимптомные поражения головного мозга, «немые» инфаркты мозга, поражения белого вещества, факторы риска.

За годы изучения проблемы асимптомных поражений головного мозга было обнаружено огромное количество клинических и параклинических параметров, связанных с увеличением распространенности «немых» инфарктов мозга. На сегодняшний день в качестве факторов риска развития асимптомных поражений мозга наиболее изучена роль сосудистых патологий [1–8]. Однако для полноты картины при оценке вероятности возникновения субклинических поражений мозга требуется определение силы связи (явная, возможная, неясная) не только с цереброваскулярными патологиями, но и с состояниями, не связанными с заболеваниями сосудистого генеза (диабет, хроническая болезнь почек и т. д.), а также с демографическими характеристиками и генетическими особенностями пациентов (табл. 1).

Демографические факторы

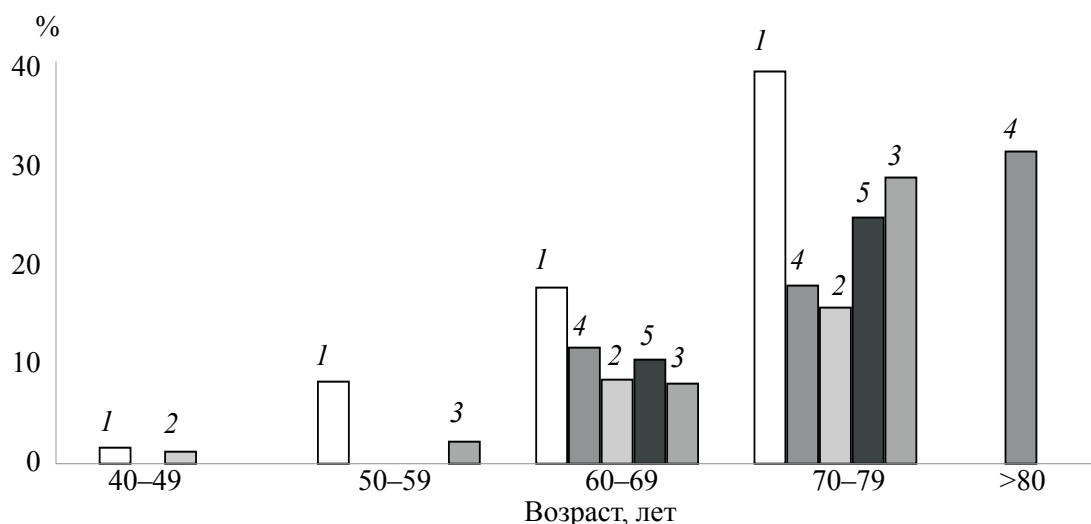
Возраст. Одним из главных независимых факторов риска развития «немых» инфарктов мозга (НИМ) является возраст. Данные о распространенности НИМ в зависимости от возраста очень разнятся в силу ряда объективных причин: типа и численности выборки участников исследования (пол, возраст, генотип, анамнез), методов нейровизуализации, параметров и характеристик исследуемых поражений и т. п. [4–8] (рисунок). По данным исследований, выполненных в начале 2000-х годов, заболеваемость НИМ среди пожилых увеличивалась в среднем за 3,5 года с 8–12 до 22–35 % [4, 5]. Согласно последним эпидемиологическим данным, отношение шансов развития НИМ за год жизни составляет около 1,13 (95% ДИ 1,09–1,18), а за десятилетие – от 2,44 (95% ДИ 1,84–3,23) до 3,21 (95% ДИ

Таблица 1. Сравнительный анализ оценки факторов риска пациентов с «немыми» инфарктами мозга (НИМ) по сравнению со здоровыми лицами

Фактор риска	НИМ / здоровые (ОШ (95% ДИ))		
	J.S. Lim (2010) [1]	C. Feng (2013) [2]	J.P. Fanning (2014) [3]
Возраст (НИМ/год)	1,08 (1,05–1,10)	1,13 (1,02–1,25)	1,13 (1,09–1,18)
Пол (женщины)	1,32 (0,91–1,90)	0,72 (0,28–1,87)	1,40 (1,00–1,80)
Курение	1,88; (1,13–3,13)	4,61 (1,15–18,38)	1,00 (0,60–1,50)
Диабет	1,35 (0,96–1,91)	0,96 (0,24–3,86)	3,26 (1,09–9,77)

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

© И.Н. Никишкова, 2015



Распространенность «немых» инфарктов мозга в общей популяции в зависимости от возраста:

1 – S.C. Lee, 2004 [4]; 2 – H.M. Kwon; 2006 [6]; 3 – H. Park, 2014 [8];
4 – S.E. Vermeer, 2002 [5]; 5 – H.M. Kwon, 2009 [7]

2,17–4,74) [3]. Кроме того, сравнительный анализ значимости возраста как фактора риска НИМ показал, что отношение шансов развития асимптомного инфаркта с возрастом составляет 13,75 ($p < 0,001$) [8], рисунок

Пол. На сегодняшний день вопрос о роли гендерного фактора как независимого фактора риска асимптомных цереброваскулярных поражений остается открытым (табл. 1). Согласно данным исследований Cardiovascular Health Study и Rotterdam Scan Study, распространенность НИМ среди женщин на 30–40 % выше, чем среди мужчин [5, 9], повышенная заболеваемость НИМ также связана с женским полом (ОШ 1,4; 95 % ДИ 1,0–1,8). В то же время мужской пол как фактор риска имел противоположную связь с вероятностью развития НИМ (ОШ 0,74; $p < 0,005$) [10] или ОШ 0,83 (95 % ДИ 0,46–1,51) [8]. Однако авторы полученные данные сочли недостаточно доказательными и связали их с сугубо субъективными факторами. Выявленное в других исследованиях преобладание среди пациентов с НИМ мужчин над женщинами (15,0 и 8,9 % соответственно [11], или 21,3 и 15,2 % соответственно [12]) оказалось статистически незначимым и, по мнению авторов, обусловлено высокой распространенностью среди мужчин алкоголизма и курения [11]. Недавно была доказана связь ранней менопаузы (40–49 лет) с 4-кратным повышением вероятности развития НИМ. Несмотря на низкую распространенность ранней менопаузы в общей популяции женщин ≥ 60 лет (3,3 %), она является независимым фактором риска НИМ (ОШ 4,35; 95% ДИ 1,05–18,08) [13].

Результаты некоторых исследований показали необходимость учета гендерного фактора как дополнительного, что обусловлено наличием значительных половых различий в показателях для таких клинических факторов риска НИМ, как артериальное давление (АД), диабет, гиперлипидемия, употребление алкоголя и курение [11]. Так, у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) показатель наличия НИМ в 2,5 раза выше, чем у женщин [14]. У женщин сосудистые поражения сетчатки несколько увеличивают вероятность «немых» поражений мозга (ОШ 1,30; 95% ДИ 0,99–1,70; $p=0,06$), а у мужчин связь ретинопатии с НИМ и поражением белого вещества мозга (ПБВ) отсутствует (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,64–1,21) [15]. Активность липопротеин-связанной фофолипазы А2 (Lp-PLA2) – маркера воспаления, секретируемого атеросклеротической бляшкой, независимо связана с НИМ у женщин [16, 17]. Показатель критичного, с точки зрения развития асимптомных поражений мозга, объема талии имеет четкие гендерные различия: среди лиц среднего возраста – для мужчин ≥ 102 см, для женщин ≥ 88 см (ОШ 4,3; 95% ДИ 2,4–7,71) [18], среди пожилых – для мужчин ≥ 90 см, для женщин ≥ 80 см (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,27–4,78; $p < 0,01$) [8], то есть у женщин абдоминальное ожирение повышает заболеваемость НИМ. В то же время порог рискованных уровней липопротеинов высокой плотности для женщин выше (>50 мг/дл), чем для мужчин (>40 мг/дл) [19].

Раса, этнос. В связи с появлением значительного количества новых данных актуализируется вопрос связи расовой принад-

лежности с риском асимптомных поражений мозга. Недавно проведенный многофакторный анализ более 30 крупных исследований, посвященных асимптомным поражениям мозга, продемонстрировал, что с поправкой на дизайн распространенность НИМ среди пожилых в странах Азии в общей популяции составляет 9,0 %, в Европе – 12,4 %, в США – 15,6 %, в Австралии – 12,2 % [3, 20]. Однако общий показатель распространенности НИМ в Азии без коррекций по таким факторам риска, как возраст и АГ, составляет 20,2 % [3], что объясняется большим числом исследований, осуществленных во всех возрастных группах азиатской популяции. По мнению авторов [21], низкий общепопуляционный показатель НИМ в странах Азии, в частности в Корее, обусловлен расовыми особенностями. В своем кросс-корреляционном исследовании практически здоровых лиц авторы [22] выявили четкую связь расы с асимптомными поражениями мозга: европеоидная раса была независимым фактором риска развития НИМ, их множественности, глубокой субкортикальной и кортикальной локализации. Подобные показатели были присущи и представителям негроидной расы. В то же время многофакторный анализ в общепопуляционном исследовании ARICS (США) выявил, что повышенный риск НИМ ассоциируется с принадлежностью к неевропеоидной расе (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,12–2,41) [23]. Согласно популяционному исследованию Atahualpa Project, распространенность НИМ значительно выше среди коренного индейского населения Эквадора, чем среди европеоидов и метисов [24, 25].

Однако при оценке роли расовой принадлежности в когортах пациентов с заболеваниями, повышающими риск развития асимптомных поражений мозга, межрасовые и межэтнические показатели распространенности НИМ существенно отличаются от таковых в общей популяции или в популяции здоровых лиц. Так, по сравнению с общеевропейской популяцией в этнически гомогенных популяциях Азии среди гипертоников распространенность НИМ значительно выше: в Японии – 20,8–86,0 % [3; 22; 26] при общепопуляционном показателе 5,7 % [18, 20]; в Корее – 50,7–68,4 % [27, 28] при 5,5–7,6 % в общей популяции [6, 27]. В случае популяций Европы разрыв между показателями распространенности асимптомных

поражений в общей популяции и популяции больных с АГ заметно меньше: 12,4 % [3] и до 40 % [29] соответственно. Более того, это отличие в разы снижается при ограничении круга обследуемых только населением средиземноморских стран. При общепопуляционном показателе распространенности НИМ среди средиземноморцев в 8,9 % [30] среди гипертоников данной популяции НИМ встречаются лишь в 10,1 % случаев [14, 31]. Ключевую роль в оценке значимости алкоголя как фактора риска развития НИМ также сыграла расовая принадлежность пациентов. Низкий индекс массы тела и высокая частота генетической недостаточности при алкогольной детоксикации, отличающие азиатскую популяцию от представителей Запада, выдвинули алкоголь в факторы риска НИМ [11, 32, 33]. Кроме того, в Корее и Японии выше эффект от влияния хронической болезни почек (ХБП) на заболеваемость инсультом и НИМ, чем среди жителей других регионов мира [34], тогда как у негроидов оказалась сильнее связь скорости пульсовой волны с объемом ПБВ, чем у европеоидов [35].

Генетические факторы риска

На подверженность асимптомным поражениям мозга, безусловно, влияют и генетические факторы. Одни полиморфизмы сами по себе являются генетическими факторами риска НИМ: С-Т-С-Г и G-Т-Т-А полиморфизмы аллели miR-146a/-149/-196a2/-499 микроРНК [28], 634G>С полиморфизм гена фактора эндотелиального роста сосудов [36], 604Т>С, 1192G>А и 1719А>Т полиморфизмы гена вставочного домена-связывающего киназного рецептора [37], 786Т>С, 4a4b и 894G>Т полиморфизмы гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) и три ее полиморфных локуса (786Т-4b-894G, 786Т-4b-894Т, 786С-4a-894Т) [38], α 2В-ADR 301-303 D полиморфизм гена адренергического рецептора- α 2 [39], rs3783799 и rs2230500 (для AA+AG вместо GG) полиморфизмы гена протеинкиназы С [40]. Другие генетические особенности опосредованно связаны с НИМ через влияние на клинические факторы риска. Таковой, например, является высокая частота V аллели гена апо-липопротеина, возникающая за счет комбинации аллелей I–IV [40], а сформировавшийся в результате апоЕ-генотип увеличивает рискованные уровни липопротеинов высокой плотности и общего холестерина с течением времени [19]. Кроме того, существуют генотипические вариации, вносящие

свой вклад в распространенность НИМ в виде сочетанных эффектов с уровнями гомоцистеина/фолата: miR-146a, miR-149, miR-196a2 и miR-499 полиморфизмы микроРНК [28], 634G>C и 936C>T полиморфизмы гена фактора эндотелиального роста сосудов [36], α 2A-ADR 1780AA и α 2C-ADR 322-325B/U генотипы α_2 -адренорецептора [41].

Факторы образа жизни

Курение. Как активное, так и пассивное курение, потенциально нарушая функцию сосудистого эндотелия и свойства гематоэнцефалического барьера, может быть триггером ряда неврологических заболеваний, включая инсульт, рассеянный склероз и болезнь Альцгеймера [1, 3]. Однако оценка такого важного фактора образа жизни, как курение, в качестве фактора риска развития асимптомных поражений мозга остается спорной. Первые же популяционные исследования этого вопроса дали противоположные результаты: по данным медицинского университета Шимане (Япония) и Rotterdam Scan Study, у неврологически здоровых лиц связь курения с НИМ отсутствует [5, 42], но, согласно результатам исследования ARICS, наличие «немых» поражений мозга тесно связано с потреблением табака: отношение шансов развития НИМ для курильщиков составило 1,88 [22]. По мнению ряда авторов, различие патогенеза «немого» и симптомного инфарктов мозга обуславливает связь курения исключительно с инсультом, поскольку курение усиливает атеросклероз крупных сосудов – основного патогенетического фактора симптомных инфарктов, в то время как в генезе «немых» инфарктов основную роль играет патология малых сосудов [43, 44]. На сегодняшний день в каждом пятом популяционном исследовании курение признано статистически значимым независимым фактором риска НИМ [11, 13, 22]. Одни авторы считают, что курение повышает вероятность НИМ в 2 раза (ОШ 2,30; 95% ДИ 1,61-4,57) [11], другие даже ставят курение на третье место (ОШ 4,61; 95 % ДИ 1,15–18,38) среди факторов риска «немого» инфаркта после АГ и гипергомоцистеинемии [2, 20, 44]. По данным [2], распространенность НИМ среди пожилых курильщиков составляет более 25 %. Согласно популяционному исследованию KoGES, «немые» инфаркты развиваются у 35,1 % курильщиков среднего и пожилого возраста, то есть у каждого третьего [27]. При

обследовании лиц, имевших сосудистые факторы риска и различия в истории потребления никотина, была выявлена положительная корреляция между курением, наличием асимптомных поражений мозга и их количеством. Курение при АГ не только повышает риск НИМ, но и независимо определяет их количество: более высокие показатели наличия «немых» инфарктов были у активных курильщиков (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,13–3,13), ниже – у бывших курильщиков (ОШ 1,16; 95% ДИ 0,74–1,83) и самые низкие – у некурильщиков, находившихся в табачном дыму (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,64–1,75); при этом количество НИМ у активных курильщиков было в 3,8 раза выше, чем у бывших курильщиков (1,9±2,2 и 0,5±0,8 соответственно) [45].

Алкоголь. Мнения ученых относительно алкоголя как фактора риска развития НИМ расходятся, как и в случае с курением. Исследование ARICS продемонстрировало отсутствие связи между потреблением алкоголя и асимптомными поражениями мозга среди лиц среднего возраста [46]. В другом исследовании было показано, что умеренное потребление алкоголя у пожилых лиц (>65 лет) связано с низкой распространенностью НИМ [32]. При одно- или двукратном еженедельном приеме алкоголя отношение шансов развития НИМ составило 0,31 (95% ДИ 0,12–0,78) [1], при потреблении алкоголя от 1 до 6 раз в неделю этот показатель увеличивался вдвое (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,46–0,86), однако протекторный эффект алкоголя сохранялся [32]. Более того, даже при потреблении алкоголя ≥ 15 раз в неделю отношение шансов развития НИМ, связанное с алкоголем, составило 0,57 (95% ДИ 0,32–1,0) [32]. В итоге, некоторыми авторами потребление алкоголя в малых количествах было предложено в качестве независимого протектирующего фактора от НИМ [1]. Однако, по мнению других исследователей, алкоголь может быть частично протективным агентом только для проксимального сегмента цереброваскулярного древа, но не для малых сосудов или НИМ [11, 13, 33]. Даже в небольших дозах регулярный прием алкоголя повышает риск развития субклинических поражений мозга: при легком (< 7 раз в неделю) и умеренном (≥ 7 раз в неделю) пьянстве распространенность и объем «немых» поражений мозга были в 1,5–2 раза выше, чем у непьющих [33]. Независимо от дозы отношение шансов воз-

никновения НИМ при употреблении алкоголя составляет 2,49 ($p=0,03$) [11]. Следует заметить, что различия во взглядах на значение алкоголя для развития асимптомных поражений мозга может быть обусловлено прежде всего расовыми и этнокультуральными особенностями.

Физическая активность. Согласно исследованию Northern Manhattan Study, существует независимая связь между физической активностью и НИМ у лиц старше 60 лет: легкие физические нагрузки (гольф, боулинг) практически не влияют на риск развития НИМ (ОШ 0,8; 95% ДИ 0,6–1,2), тогда как умеренные (велосипед, плавание) и серьезные (облегченный вид тенниса для закрытых кортов) снижают вероятность развития НИМ (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,4–0,9; $p=0,03$), но не влияют на наличие и объемы поражения белого вещества мозга [47]. Повышенный уровень физической активности может быть важным компонентом профилактических стратегий, снижающих риск развития НИМ.

Медицинские состояния

Сахарный диабет. Показатели значимости сахарного диабета как фактора риска асимптомных цереброваскулярных событий варьируют в разных популяционных исследованиях (табл. 1). Тем не менее, «немые» инфаркты и поражения белого вещества у пациентов с сахарным диабетом отличаются более ранним и быстрым дебютом и высокой распространенностью: НИМ – 32,0–38,0 %, ПБВ – 37,5–41,0 % [25, 27, 48–51]. Высокая распространенность НИМ среди этих пациентов обусловлена развитием патофизиологических изменений микроциркуляции (склероз артериол) и макроциркуляции (атеросклероз больших артерий), возникающих при сахарном диабете. Так, для пациентов с диабетом 1-го типа характерна значительная ночная АГ [52], а для пациентов с диабетом 2-го типа – градуально увеличивающаяся со временем глобальная атрофия мозга, снижение церебрального кровотока и цереброваскулярной реактивности [50]. При диабете и 1-го и 2-го

типов такие независимые факторы риска НИМ, как показатели артериальной жесткости и толщины интима–медиа каротидной артерии, значительно выше, чем у лиц без указанных диагнозов [25, 51, 52].

Хроническая болезнь почек. ХБП тесно связана с асимптомными поражениями мозга (ОШ 10,56; 95 % ДИ 3,00–37,10) [34, 53–56]. Среди пациентов с ХБП распространенность поражения белого вещества составляет 53,7 % [55], а распространенность НИМ колеблется в широких пределах: от 4,7 до 31,8–56,5 % [53, 55, 57]. Подобная вариабельность обусловлена рядом причин, связанных с ХБП.

Во-первых, распространенность НИМ при ХБП определяется скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [53–55], табл. 2. Если в общей популяции достоверно значимая связь существует между риском развития асимптомных поражений мозга и клубочковой фильтрацией при значении скорости 0,96–0,99 на 10 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$) [54], то в когортах пациентов с ХБП, где пороговый уровень СКФ достоверно ниже (0,84–0,89 на 10 мл/мин/1,73 м²) ($p < 0,05$) [54], вероятность развития НИМ прямо пропорциональна показателю клубочковой функции [53–55].

Во-вторых, упомянутая вариабельность связана с гемодиализом: среди пациентов среднего возраста с ХБП, подлежащих гемодиализу, распространенность НИМ достигает 48,8 % [1]. В-третьих, риск развития НИМ у пациентов с ХБП значительно повышается при увеличении уровня креатинина плазмы. В общей популяции отношение шансов развития НИМ при увеличении в плазме содержания креатинина составляет 1,5 (95 % ДИ 1,00–2,40), а в когортах лиц с ХБП отношение шансов развития НИМ при повышенных уровнях креатинина увеличивается практически в 7 раз (ОШ 10,56; 95% ДИ 3,00–37,10) [3]. Более того, распространенность НИМ среди пациентов с ХБП связана с клиренсом креатинина: при клиренсе креатинина > 40 мл/мин/1,73 м² асимптомные пора-

Таблица 2. Распространенность НИМ среди пациентов с разной скоростью клубочковой фильтрации при ХБП

Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	Распространенность НИМ, %
≥ 90,01	2,6
60,0–89,9	6,3
45,0–59,9	12,9
30,0–44,9	37,0

жения мозга выявляются у 25 % пациентов с ХБП, при клиренсе креатинина < 40 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^3$ – у 85 % больных с ХБП и только у 29 % пациентов с эссенциальной гипертензией и нормальной функцией почек [1]. Существует также связь между асимптомными поражениями мозга и стадией ХБП: пациенты на поздней 3-й стадии ХБП имеют высокий риск наличия НИМ [53–55]. Значимо связано наличие НИМ при ХБП и с возрастом (> 60 лет): среди пожилых пациентов с ХБП распространенность НИМ составила 56,5 % [57]. Кроме клубочковой фильтрации, стадии заболевания и клиренса креатинина у пожилых пациентов с ХБП независимым фактором риска асимптомных поражений мозга является уровень цистатина С [58]. Фактором наибольшего риска развития субклинических поражений малых сосудов мозга в данной популяции больных является сочетание значительно превышающих норму уровней цистатина С и альбуминурии [56]. В основе механизма связи цистатина С с асимптомными поражениями мозга при ХБП лежит наблюдаемая при мозговой ишемии в регрессирующих астроцитах зарегулированная экспрессия цистатина С [59]. В результате его участие в регуляции внеклеточного матрикса приводит к прогрессирующему формированию аневризмы мозговой артерии, и, таким образом, цистатин С включается в процесс развития мозгового инфаркта [60].

Диссомнии. Роль диссомнических расстройств в развитии асимптомных поражений мозга пока недостаточно изучена. Однако сравнительно недавно в качестве независимого фактора риска развития НИМ как в общей популяции, так и в популяции без ожирения было предложено обструктивное сонное апноэ (ОСА), поскольку оно вносит вклад в развитие системной АГ, являющейся четким предиктором развития не только инсульта, но также НИМ и ПБВ [27, 48, 61, 62]. Согласно популяционному исследованию KoGES, распространенность НИМ среди пациентов с ОСА составляет 15,6 %, в то время как у лиц без ОСА – 6,6 %, что соответствует общепопуляционному показателю 7,6 % [27]. Независимо от массы тела ОСА от умеренного до тяжелого (индекс апноэ/гипопноэ; ИАГ ≥ 15) положительно связано с повышенным риском асимптомных цереброваскулярных событий у пожилых (≥ 65 лет) (ОШ 2,44; 95% ДИ 1,03–5,80), особенно с развитием НИМ в базальных ган-

лиях (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,02–5,44) [27]. Распространенность поражений белого вещества мозга у лиц среднего возраста с ОСА определяется степенью тяжести апноэ: при легком ОСА ($5 \leq \text{ИАГ} < 15$) – 42,9 % (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,56–1,40), при среднем и тяжелом (ИАГ ≥ 15) – 62,3 % (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,02–4,05) [48]. Наибольшая частота НИМ среди пациентов с ОСА характерна для пожилых лиц, страдающих АГ (62,2 %) и сахарным диабетом (35,6 %) [27]. Среди курильщиков с ОСА распространенность НИМ также выше, чем у курящих без ОСА, – 38,9 и 26,7 % соответственно [27]. В ходе популяционного исследования Atahualpa Project была также выявлена достоверная положительная связь между низким качеством сна (согласно шкале Pittsburgh Sleep Quality Index) и наличием асимптомных поражений мозга (ОШ 2,44; $p=0,008$): у пожилых пациентов с плохим сном ПБВ выявлялось в 65 % случаев, НИМ – в 12 % случаев [63].

Остеопороз. Одно из последних исследований факторов риска асимптомных поражений мозга выявило связь остеопороза с НИМ [64]. После коррекции по возрасту, АГ, сахарному диабету и активному курению отношение шансов риска развития НИМ и/или ПБВ у пациентов с остеопенией составило 1,8 (95 % ДИ 1,15–2,77; $p=0,01$), а у больных с остеопорозом – 2,2 (95 % ДИ 1,42–3,55; $p < 0,001$). Однако остеопения была достоверно связана с риском развития НИМ/ПБВ только у женщин (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,15–2,78; $p=0,010$). В то же время при остеопорозе отношение шансов развития асимптомных поражений не имело достоверных гендерных различий: у мужчин оно составило 3,8 (95 % ДИ 1,63–8,86; $p=0,002$), у женщин – 2,2 (95% ДИ 1,42–3,55; $p=0,001$). Авторы предполагают, что определенное снижение костной массы (низкая минеральная плотность кости) может быть независимым фактором риска НИМ/ПБВ как у мужчин, так и у женщин.

Серповидно-клеточная анемия. НИМ и тяжелый клинический инсульт, возникающие в результате нерегулярных, спорадических эпизодов ишемии, являются наиболее общими неврологическими поражениями при серповидно-клеточной анемии (СКА) [65–67]. В целом у пациентов с СКА «немые» церебральные ишемические события часты и потенциально скоротечны. Высокая распространенность НИМ в данной популяции ха-

рактерна для дітей і підлітків: в цілому до 15 років НІМ виявляються у 30,8–37,7 % пацієнтів з СКА [68, 69], а в залежності від віку вона наступна: до 6 років – у 27 %, до 14 років – у 37 % [68, 70]. У дорослих з СКА також зберігається ризик розвитку НІМ, однак найбільший ризик спостерігається при поєднанні таких факторів, як чоловічий статі, низька вихідна концентрація гемоглобіну, високе вихідне систолічне АД, передшлестуючі судомні, інтракраніальний стеноз [68, 69].

Туберкульозний менингіт. «Неміє» і гострі мозкові інфаркти мозку характерні для пацієнтів з туберкульозним менингітом на продвинутій стадії і при важкому перебігу. Інфаркти мозку спостерігаються в цій популяції хворих в 15–57 % випадків і пов'язані з пролонгуванням антитуберкульозної і стероїдної терапії. Більшість «неміє»

поражень мозку, як правило, множинні і локалізовані в базальних гангліях, особливо в «туберкулінозній зоні» [71, 72].

Таким чином, існуючий банк даних свідчить про надзвичайно широкий спектр немодифікованих і соматических факторів ризику розвитку асимптомних уражень головного мозку, який включає як медичні стани, так і фактори образу життя, демографічні характеристики пацієнтів. Наявність зв'язку між деякими соматическими патологіями і субклініческими церебральними подіями свідчить про необхідність подальшого виявлення медических станів, підвищуючих ризик виникнення «неміє» інфарктів мозку. Крім того, необхідно уточнити вплив алкоголю і нікотину, а також етнодемографіческих особливостей на розвиток асимптомних уражень мозку.

Література

1. *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. – Vol. 5. – P. 239–251.
2. 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.* (San Paulo). – 2013. – Vol. 68, № 3. – P. 365–369.
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. – Vol. 12. – P. 119–129.
4. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults / S. C. Lee, S. J. Park, H. K. Ki, et al. // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 73–77.
5. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study / S.E. Vermeer, P.J. Koudstaal, M. Oudkerk, et al. // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 21–25.
6. 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. – Vol. 37. – P. 466–470.
7. 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. – Vol. 256. – P. 1825–1831.
8. 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. – Vol. 19, № 4. – P. 351–356.
9. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study CHS Collaborative Research Group. / T.R. Price, T.A. Manolio, R.A. Kronnal, et al. // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P. 1158–1164.
10. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study / W.T. Longstreth, C. Bernick, T.A. Manolio, et al. // *Arch. Neurol.* – 1998. – Vol. 55. – P. 1217–1225.
11. 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. – Vol. 33. – P. 748–752.
12. Prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the Northern Manhattan Study / S. Prabhakaran, C.B. Wright, M. Yoshita, et al. // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70. – P. 425–430.
13. Early menopause and the risk of silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri Brain MRI Study / K. Fukuda, Y. Takashima, M. Hashimoto, et al. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 23. – P. 817–822.

14. 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. – Vol. 64, № 3. – P. 658–663.
15. 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. – Vol. 65. – P. 569–576.
16. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity for the prediction of silent brain infarcts in women / I. Riba-Llena, A. Penalba, D. Pelegri, et al. // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237, № 2. – P. 811–815.
17. Interpretation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments / J.C. Charniot, R. Khani-Bittar, J.P. Albertini, et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, № 1. – P. 132–138.
18. 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. – Vol. 79. – P. 719–721.
19. Lipid profile components and subclinical cerebrovascular disease in the northern Manhattan study / J.Z. Willey, H. Gardener, Y.P. Moon, et al. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 37, № 6. – P. 423–430.
20. Emerging spectra of silent brain infarction / J.P. Fanning, A.J. Wesley, A.A. Wong, J.F. Fraser // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, № 11. – P. 3461–3471.
21. New pooled cohort risk equations and presence of asymptomatic brain infarction / J.H. Park, B. Ovbiagele, H.M. Kwon, et al. // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, № 12. – P. 3521–3526.
22. 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. – Vol. 35, № 7. – P. 756–760.
23. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population / G. Howard, L.E. Wagenknecht, J. Cai, et al. // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 913–917.
24. Incompleteness of the circle of willis correlates poorly with imaging evidence of small vessel disease. A population-based study in rural Ecuador (the Atahualpa Project) / O.H. Del Brutto, R.M. Mera, M. Zambrano, J. Lama // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 73–77.
25. *Del Brutto O.H.* Variants in the circle of willis and white matter disease in ecuadorian mestizos / O.H. Del Brutto, J. Lama // *J. Neuroimaging*. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 124–126.
26. 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. – Vol. 51, № 9. – P. 1003–1008.
27. Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction / E. Cho, H. Kim, H. Seo, et al. // *J. Sleep Res.* – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 452–458.
28. Association of the miR-146a, miR-149, miR-196a2, and miR-499 polymorphisms with ischemic stroke and silent brain infarction risk / Y.J. Jeon, O.J. Kim, S.Y. Kim, et al. // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 420–430.
29. 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. – Vol. 41. – P. 3–8.
30. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: The 3C-Dijon Study / C. Satizabal, Y. Zhu, B. Mazoyer, et al. // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78. – P. 720–727.
31. 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. – Vol. 13. – P. 130–137.
32. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the cardiovascular health study / K. Mukamal, W. Longstreth, M. Mittleman et al. // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1939–1946.
33. Alcohol intake and quantitative MRI findings among community dwelling Japanese subjects / K. Fukuda, T. Yuzuriha, N. Kinukawa, et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 278. P. 30–34.
34. *Toyoda K.* Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease / K. Toyoda, T. Ninomiya // *Lancet Neurol.* – 2014. – Vol. 13, № 8. – P. 823–833.
35. 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. – Vol. 61, № 1. – P. 160–165.

36. Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction / O.J. Kim, S.H. Hong, S.H. Oh, et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, № 9. – P. 2393–2402.
37. Association between kinase insert domain-containing receptor gene polymorphisms and silent brain infarction: a Korean study / I.B. Han, O.J. Kim, A.H. Ropper, et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2012. – Vol. 318, № 1–2. – P. 85–89.
38. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of silent brain infarction / J. Song, O.J. Kim, H.S. Kim, et al. // *Int. J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 819–823.
39. Association between common genetic variants of $\alpha 2A$ -, $\alpha 2B$ -, and $\alpha 2C$ -adrenergic receptors and ischemic stroke / S. H. Oh, K. T. Min, Y. J. Jeon et al. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 115, № 1. – P. 26–31.
40. Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction / M. Serizawa, T. Nabika, Y. Ochiai et al. // *Atheroscler.* – 2008. – Vol. 199. – P. 340–345.
41. Association between common genetic variants of $\alpha 2A$ -, $\alpha 2B$ - and $\alpha 2C$ -adrenoceptors and the risk of silent brain infarction / J. O. Kim, Y. J. Jeon, O. J. Kim et al. // *Mol. Med. Rep.* – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. 2459–2466.
42. Cigarette smoking and silent brain infarction in normal adults / K. Yamashita, S. Kobayashi, S. Yamaguchi, H. Koide // *Intern. Med.* – 1996. – Vol. 35. – P. 704–706.
43. *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. – Vol. 7, № 1. – P. 36–46.
44. Different risk factor profiles between silent brain infarction and symptomatic lacunar infarction / M.H. Kim, J.S. Moon, S.Y. Park, et al. // *Eur. Neurol.* – 2011. – Vol. 65, № 5. – P. 250–256.
45. Smoking is associated with silent cerebrovascular disease in a high-risk Japanese community-dwelling population / K. Eguchi, K. Kario, S. Hoshide, et al. // *Hypertens Res.* – 2004. – Vol. 27. – P. 747–754.
46. Alcohol intake and cerebral abnormalities on magnetic resonance imaging in a community-based population of middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / J. Ding, M.L. Eigenbrodt, T.H. Mosley Jr. et al. // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 16–21.
47. Lower prevalence of silent brain infarcts in the physically active: the Northern Manhattan Study / J.Z. Willey, Y.P. Moon, M.C. Paik, et al. // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, № 24. – P. 2112–2118.
48. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population / H. Kim, C.H. Yun, R.J. Thomas, et al. // *Sleep*. – 2013. – Vol. 36, № 5. – P. 709–715B.
49. Central nervous system imaging in diabetic cerebrovascular diseases and white matter hyperintensities / S. Bal, M. Goyal, E. Smith, A.M. Demchuk // *Handb. Clin. Neurol.* – 2014. – Vol. 126. – P. 291–315.
50. *Brundel M.* Brain imaging in type 2 diabetes / M. Brundel, L. Kappelle, G. Biessels // *Eur. Neuropsychopharm.* – 2014. – Vol. 24, № 12. – P. 1967–1981.
51. Relationship between carotid intima thickness and silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetic nephropathy / D. Kumar, S. Agarwal, R. Karoli, et al. // *J. Assoc. Physicians India.* – 2014. – Vol. 62, № 4. – P. 316–322.
52. Impaired systolic blood dipping and nocturnal hypertension: an independent predictor of carotid intima-media thickness in type 1 diabetic patients / M.E. Atabek, N. Akyürek, B.S. Eklioglu, H. Alp // *Diabetes Complications.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 51–55.
53. Adults with late stage 3 chronic kidney disease are at high risk for prevalent silent brain infarction: a population-based study / C.C. Chou, L.M. Lien, W.H. Chen, et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, № 8. – P. 2120–2125.
54. The association of chronic kidney disease with brain lesions on MRI or CT: a systematic review / S.C. Vogels, M.H. Emmelot-Vonk, H.J. Verhaar, H.L. Koek // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 71, № 4. – P. 331–336.
55. Decreased kidney function is a significant factor associated with silent cerebral infarction and periventricular hyperintensities / H. Shima, E. Ishimura, T. Naganuma, et al. // *Kidney Blood Press. Res.* – 2011. – Vol. 34, № 6. – P. 430–438.

56. Toyoda K. Cerebrorenal interaction and stroke / K. Toyoda // *Contrib. Nephrol.* – 2013. – Vol. 179. – P. 1–6.
57. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease / M. Kobayashi, N. Hirawa, K. Yatsu, et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 201–207.
58. Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly / M. Wada, H. Nagasawa, T. Kawanami, et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 383–390.
59. Cathepsin B, K and S are expressed in cerebral aneurysms and promote the progression of cerebral aneurysms / T. Aoki, H. Kataoka, R. Ishibashi, et al. // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39. – P. 2603–2610.
60. Cystatin C expression in ischemic white matter lesions / N. Umegae, A. Nagai, M. Terashima, et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 2008. – Vol. 118. – P. 60–67.
61. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study / S. Redline, G. Yenokyan, D.J. Gottlieb, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 269–277.
62. Sleep apnea and white matter disease in hypertensive patients: a case series / T.E. Kiernan, D.J. Capampangan, M.G. Hickey, et al. // *Neurologist.* – 2011. – Vol. 17. – P. 289–291.
63. Poor sleep quality and silent markers of cerebral small vessel disease: a population-based study in community-dwelling older adults (The Atahualpa Project) / O.H. Del Brutto, R.M. Mera, M. Zambrano, et al. // *Sleep Med.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 428–431.
64. Minn Y.K. Osteoporosis as an independent risk factor for silent brain infarction and white matter changes in men and women: the PRESENT project / Y.K. Minn, S.H. Suk, S.Y. Do // *Osteoporos Int.* – 2014. – Vol. 25, № 10. – P. 2465–2469.
65. Acute silent cerebral ischemic events in children with sickle cell anemia / C.T. Quinn, R.C. McKinstry, M.M. Dowling, et al. // *JAMA Neurol.* – 2013. – Vol. 70, № 1. – P. 58–65.
66. Systematic review of structural and functional neuroimaging findings in children and adults with CKD / D.G. Moodal, K.A. Reiser, J.A. Detre, et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. 1429–1448.
67. Sickle cell disease and cerebrovascular stroke: a preventable event / A.S. Simões, P. Garcia, I. Fernandes, et al. // *Acta Med. Port.* – 2011. – Vol. 24, № 4. – P. 637–640.
68. Sickle cell anemia: intracranial stenosis and silent cerebral infarcts in children with low risk of stroke / M. Arkuszewski, J. Krejza, R. Chen, et al. // *Adv. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 59. – No. 1. – P. 108–113.
69. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure / M.R. DeBaun, S.A. Sarnaik, M.J. Rodeghier, et al. // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, № 16. – P. 3684–3690.
70. Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II; STOP II Study Investigators / M.R. Abboud, E. Yim, K.M. Musallam, R.J. Adams // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, № 4. – P. 894–898.
71. Misra U.K. Stroke in tuberculous meningitis / U.K. Misra, J. Kalita, P.K. Maurya // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 303, № 1–2. – P. 22–30.
72. Clinical characteristics and treatment delay of cerebral infarction in tuberculous meningitis / J.J. Sheu, C.Y. Hsu, R.Y. Yuan, C.C. Yang // *Intern. Med. J.* – 2012. – Vol. 42, № 3. – P. 294–300.

I.M. Нікішкова

ЧИННИКИ РИЗИКУ АСИМПТОМНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ЩО НЕ МОДИФІКУЮТЬСЯ І СОМАТИЧНИХ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Проаналізовано дані літератури, що стосуються значущості чинників ризику, що не модифікуються та соматичних, з точки зору розвитку «німих» інфарктів і уражень білої речовини головного мозку. Порівняльна оцінка зв'язку асимптомних уражень мозку з різними медичними станами, генетичними особливостями та демографічними характеристиками пацієнтів підтвердила важливу роль вказаних чинників у механізмах розвитку субклінічних цереброваскулярних подій.

Ключові слова: асимптомні ураження мозку, «німі» інфаркти мозку, ураження білої речовини, чинники ризику.

I.M. Nikishkova

NON-MODIFIABLE AND SOMATIC RISK FACTORS OF ASYMPTOMATIC BRAIN DAMAGES. A REVIEW

In the article analysis of literature data regarding significance of non-modifiable and somatic risk factors is presented from the point of view of hazard of the development of silent brain infarcts and white matter lesions. A comparative evaluation of connection between asymptomatic brain damages and various patients' medical conditions, genetic peculiarities, and demographic characteristics confirmed an important role of the non-modifiable and somatic risk factors in mechanisms of the development of subclinical cerebrovascular events.

Key words: *asymptomatic brain damages, silent brain infarct, white matter lesions, risk factors.*

Поступила 08.04.15