

*Т. С. Міщенко, І. М. Нікішкова, В. М. Міщенко, Д. О. Кутіков*  
**ТЯГАР ХВОРОБИ МАЛИХ СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

*Т. С. Мищенко, И. Н. Никишкова, В. Н. Мищенко, Д. А. Кутиков*  
**Бремя болезни малых сосудов головного мозга**

*T. S. Mishchenko, I. M. Nikishkova, V. M. Mishchenko, D. O. Kutikov*  
**Burden of cerebral small vessel disease**

Статтю присвячено ретроспективному когортному дослідженню з оцінки бала хвороби малих судин (ХМС) мозку за шкалою загального тягаря ХМС мозку. За даними нейровізуалізації, з 308 пацієнтів з ХМС мозку тягар хвороби складав 0 балів у 107 пацієнтів (34,74 %), 1 бал — у 71 (23,05 %) ( $p < 0,001$ ), 2 бали — у 66 (21,43 %), 3 бали — у 44 (14,29 %) ( $p < 0,01$ ) та 4 бали — у 20 (6,49 %) ( $p < 0,001$ ). Серед МРТ-маркерів ХМС мозку найпоширенішими виявилися розширення периваскулярних просторів (93,5 %) та лейкоареоз (62,7 %); кількість «німих» інфарктів мозку складала 50 % випадків ( $p < 0,0001$ ), церебральних мікрокрововиливів — 16,2 % ( $p < 0,0001$ ). Було встановлено наявність зв'язку між балом за шкалою тягаря ХМС мозку та 6 чинниками судинного ризику: артеріальна гіпертензія (АГ), стеноз каротидних артерій, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, сонне апное та стать. АГ була асоційованою з тягарем ХМС мозку незалежно від загального бала; зв'язок тягаря ХМС мозку з іншими 5 чинниками судинного ризику мав складний характер. Зростання загального бала за ХМС мозку також не зводилося до лінійного збільшення кількості усіх МРТ-маркерів хвороби та не було пов'язаним з віком пацієнтів. Саме одночасне збільшення до критичного рівня тяжкості/кількості асимптомних уражень через ступінчастий характер їх накопичення при ХМС мозку може бути морфофункціональним підґрунтям громоподібності симптомного інсульту, когнітивного зниження та судинної деменції.

**Ключові слова:** хвороба малих судин мозку, тягар, МРТ-маркери, поширеність, чинники судинного ризику, розширення периваскулярного простору, лейкоареоз, «німий» інфаркт мозку, церебральний мікрокрововилив

Статья посвящена ретроспективному когортному исследованию по оценке бала болезни малых сосудов (БМС) мозга по шкале общего бремени БМС мозга. Согласно данным нейровизуализации, из 308 пациентов с БМС мозга бремя болезни составляло 0 баллов у 107 пациентов (34,74 %), 1 балл — у 71 (23,05 %) ( $p < 0,001$ ), 2 балла — у 66 (21,43 %), 3 балла — у 44 (14,29 %) ( $p < 0,01$ ) и 4 балла — у 20 (6,49 %) ( $p < 0,001$ ). Среди МРТ-маркеров БМС мозга наиболее распространёнными оказались расширение периваскулярных пространств (93,5 %) и лейкоареоз (62,7 %); количество «немых» инфарктов мозга составило 50 % случаев ( $p < 0,0001$ ), церебральных микрокровоизлияний — 16,2 % ( $p < 0,0001$ ). Было установлено наличие связи между баллом по шкале бремени БМС мозга и 6 факторами сосудистого риска: артериальная гипертензия (АГ), стеноз каротидных артерий, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, сонное апноэ и пол. АГ была ассоциирована с бременем БМС мозга независимо от общего бала, связь бремени БМС мозга с другими 5 факторами сосудистого риска имела сложный характер. Рост общего бала по БМС мозга также не сводился к линейному увеличению количества всех МРТ-маркеров болезни и не был связан с возрастом пациентов. Именно одновременное увеличение до критического уровня тяжести/количества асимптомных поражений мозга из-за ступенчатого характера их накопления может являться морфофункциональной базой громоподобности симптомного инсульта, когнитивного снижения и сосудистой деменции.

**Ключевые слова:** болезнь малых сосудов мозга, бремя, МРТ-маркеры, распространённость, факторы сосудистого риска, расширение периваскулярного пространства, лейкоареоз, «немой» инфаркт мозга, церебральное микрокровоизлияние

The article is devoted to a retrospective cohort study of assessment of cerebral small vessel disease (cSVD) score according to the scale of total cSVD burden. In accordance with neuroimaging data, in 308 patients with cSVD scores of the burden of the disease was 0 in 107 patients (34.74 %), 1 in 71 (23.05 %) ( $p < 0.001$ ), 2 in 66 (21.43 %), 3 in 44 (14.29 %) ( $p < 0.01$ ), and 4 in 20 ones (6.49 %) ( $p < 0.001$ ). Among MRI markers of cSVD the most prevalent were visible perivascular spaces (93.5 %) and leucoaraiosis (62.7 %). An amount of silent brain infarcts was 50 % of cases ( $p < 0.0001$ ) and of cerebral microbleedings was 16.2 % ( $p < 0.0001$ ). An association between score of the cSVD burden and 6 vascular risk factors (arterial hypertension (AH), carotid stenosis, dyslipidemia, diabetes mellitus II, sleep apnea, and gender) have been found. AH was associated with the cSVD burden independently from a total cSVD score, and connections between the cSVD burden and other 5 vascular risk factors were of a complicated character. An increasing of total cSVD score also did not come down to a linear growth of number of all the MRI markers of the disease and was not connected with age of the patients. It is the simultaneous increasing of severity/number of asymptomatic lesions up to a critical level due to a step-by-step character of their accumulation in cSVD might be morphofunctional background for a crashing character of symptomatic stroke, cognitive decline, and vascular dementia.

**Key words:** cerebral small vessel disease, burden, MRI markers, prevalence, vascular risk factors, visible perivascular space, leucoaraiosis, silent brain infarct, cerebral microbleeding

Хвороба малих судин (ХМС) мозку, як свідчать численні дослідження, є важливим чинником ризику розвитку тяжких неврологічних станів [1—4]. За даними когортних досліджень, ХМС мозку призводить до кожного п'ятого інсульту і є головною причиною когнітивного зниження та судинної деменції у похилому віці [1—4]. Раптовість інсультів, неочікуване погіршення когніцій, ходи та рівноваги у хворих на ХМС мозку є пов'язаними з особливостями перебігу хвороби. За класичним сценарієм ХМС мозку громоподібне погіршення фізичного стану та зниження якості життя пацієнта розгортається після тривалої

клінічної «тиші», яка зумовлена безсимптомністю явищ, притаманних цій хвороби, таких як «німі» інфаркти мозку, церебральні мікрокрововиливи, розширення периваскулярних просторів, лейкоареоз [5—8]. Дослідження зв'язку тягаря ХМС мозку зі ступенем прогресування МРТ-ознак хвороби та з чинниками судинного ризику є дуже актуальним з огляду на визначення критичної точки вчасного клінічного втручання для попередження тяжких наслідків ХМС мозку.

У ході ретроспективного когортного дослідження у 308 пацієнтів з хронічною ішемією мозку (у тому числі 148 жінок) віком від 50 до 85 років (середній вік:  $64,54 \pm 0,45$  роки) без інсульту в анамнезі, які проходили

стаціонарне лікування у клініці відділу судинної патології головного мозку ДУ «ІНПН НАМН України» у період з 2011 по 2014 рр., було оцінено тягар хвороби малих судин головного мозку. Усім пацієнтам було проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) у режимі дифузно-зв'язаної візуалізації та FLAIR-режимах (матриця 256 × 256) з подальшою інтерпретацією результатів у відповідності до Стандартів репортування судинних змін за даними нейровізуалізації (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging, STRIVE) для результатів досліджень ХМС мозку [7—9]. За даними нейровізуалізації, через наявність одного або більше МРТ-маркерів [1, 6] в усіх 308 пацієнтів було діагностовано ХМС мозку. Відповідно до вимог щодо досліджень ХМС мозку оцінку загального тягара цієї хвороби було визначено за шкалою «загального бала тягара ХМС мозку», яка має діапазон від 0 до 4 балів [6, 8, 10, 11]. В 1 бал окремо оцінювали наявність на МРТ: будь-якої кількості церебральних мікрокрововиливів (цМКВ) [7]; один або більше «німих» інфарктів мозку (НІМ) [7]; розширення периваскулярних просторів (рПВП) у 2—4 бали за Semiquantitative scale [12]; гіпер-/гіпоінтенсивності білої речовини (ГБР) мозку у 2—3 бали за Fazekas scale [13], що є МРТ-проявом лейкоареозу (рис. 1). Таким чином, загальний бал за ХМС мозку свідчив про кількість та ступінь прогресування МРТ-ознак хвороби, дозволяючи тим самим встановити її тягар. За даними усіх пацієнтів також був проведений анамнестичний аналіз для визначення наявності у хворих як визнаних чинників судинного ризику — артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет 2 типу (ЦД), метаболічний синдром, дисліпідемія, стеноз каротидних артерій (КС), хвороби серця (фібриляція передсердь, інфаркт міокарду), хвороба периферичних судин, куріння, демографічні чинники (стать, вік), так і потенційного чинника — сонного апное (СА).

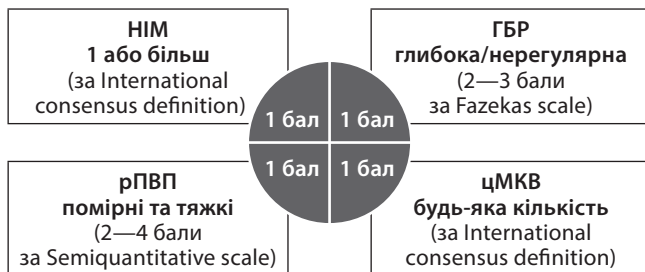


Рис. 1. Шкала загального бала за ХМС мозку

Статистичне оброблення даних проведено за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Для оцінювання зв'язку чинників судинного ризику з ХМС мозку було застосовано регресійний аналіз, результати якого подано у вигляді очікування шансів у 95 % з довірчим інтервалом (OR 95 % CI); також було розраховано значення відносного ризику з точністю 95 % випадків та з довірчим інтервалом (RR 95 % CI).

Аналіз результатів МРТ-досліджень за шкалою загального бала за ХМС мозку показав, що у середньому тягар хвороби у когорті пацієнтів з ХМС мозку склав  $1,65 \pm 0,06$  бали. У більшості пацієнтів — 107 осіб ( $34,74 \pm 2,72$  %) — через відсутність випадків НІМ, цМКВ, а також помірних та тяжких випадків ЛА та рПВП загальний бал за ХМС мозку становив 0 балів (рис. 2). Тягар ХМС мозку у 1 бал мав 71 пацієнт ( $23,05 \pm 2,40$  %) ( $p < 0,001$ ), у 2 бали — 66 пацієнтів ( $21,43 \pm 2,34$  %), у 3 бали —

44 пацієнти ( $14,29 \pm 2,00$  %) ( $p < 0,01$ ). Найбільший тягар хвороби у 4 бали було виявлено у 20 пацієнтів ( $6,49 \pm 1,41$  %) ( $p < 0,001$ ). Таким чином, зі збільшенням тягара ХМС мозку до 3 та 4 балів спостерігалось зменшення кількості пацієнтів: такі хворі загалом становили лише 20,77 % від кількості усіх досліджених осіб. Така картина, за даними літератури, в першу чергу, є зумовленою щільним зв'язком між асимптомними ураженнями мозку та виникненням гострого інсульту [3, 4, 6]. Одночасна наявність 3-х або 4-х МРТ-ознак ХМС мозку, підвищуючи ризик інсульту, знижує поширеність випадків ХМС мозку з тягарем у 3 та 4 бали без інсульту в анамнезі.

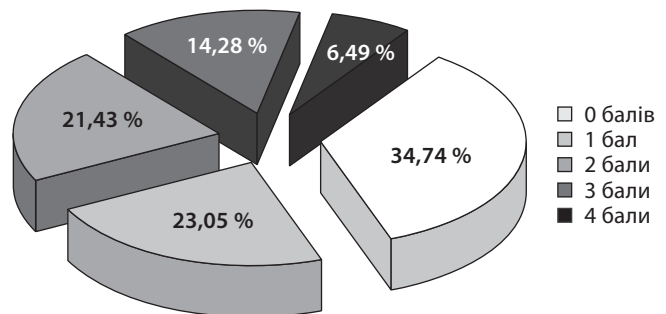


Рис. 2. Розподіл пацієнтів з ХМС мозку в залежності від загального бала за хворобою

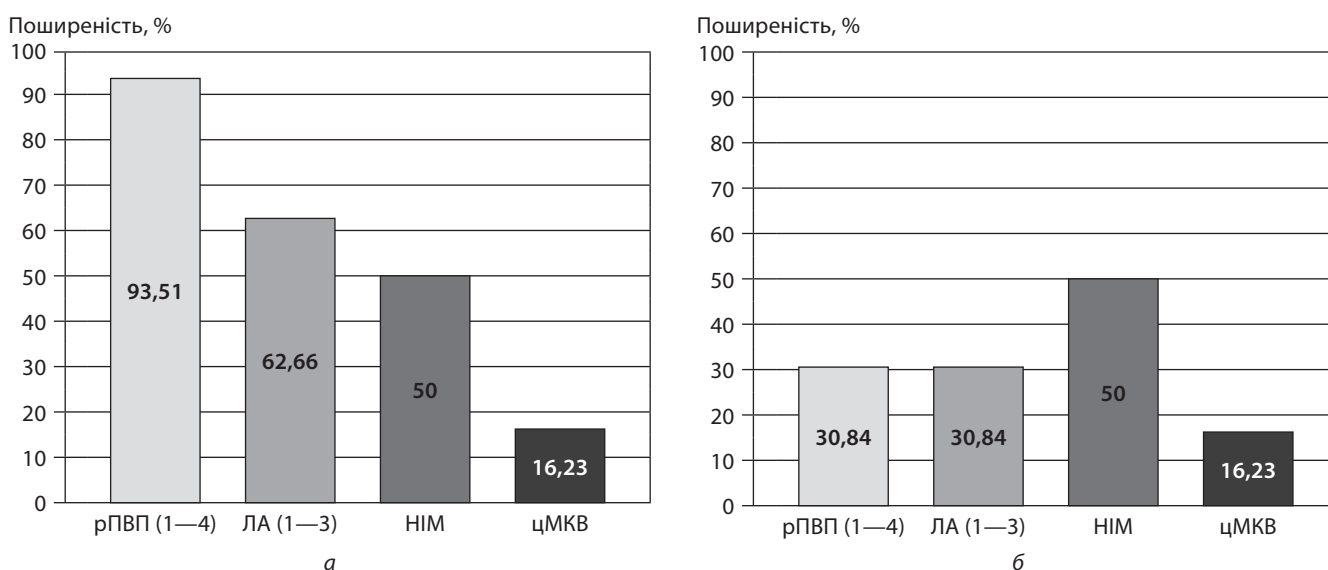
Порівняльний аналіз поширеності визначених МРТ-маркерів ХМС мозку в групі пацієнтів у цілому та при різному тягарі хвороби виявив такі особливості. У випадку маркерів, що не збільшували тягар ХМС мозку (рПВП у 1 бал за Semiquantitative scale та ЛА у 1 бал за Fazekas scale), у загальній групі однобальні рПВП спостерігалися більш ніж у 2 рази частіше, ніж однобальні ЛА. Кількість випадків рПВП у 1 бал за Semiquantitative scale знижувалася зі збільшенням тягара хвороби до повної відсутності при 4 балах за ХМС мозку (табл. 1). Поширеність ЛА у 1 бал за Fazekas scale коливалася, але ЛА також не спостерігався при 4-бальному тягарі хвороби. Серед маркерів, які збільшували тягар ХМС мозку, найбільш поширеним у загальній групі виявилися НІМ — 50 % випадків ( $p < 0,0001$ ), найменш поширеним — цМКВ (16,2 %) ( $p < 0,0001$ ); рПВП та ЛА, що збільшували загальний бал хвороби, відмічалися з однаковою частотою — 30,8 % (див. табл. 1).

Через розбіжності у дизайні та методах досліджень числові показники поширеності МРТ-ознак хвороби у пацієнтів з ХМС мозку певним чином відрізняються у різних авторів [7, 9, 13]. Згідно з висновками одних дослідників, загальна картина поширеності МРТ-ознак ХМС мозку складається з домінування серед маркерів рПВП, мінімальної кількості випадків цМКВ та приблизно однакової кількості випадків ЛА та НІМ [7, 9, 10, 13]. За даними інших авторів, серед пацієнтів з ХМС мозку випадки ЛА відмічаються у 1,5—2 рази частіше, ніж НІМ [13]. У ході нашого дослідження було показано, що на оцінку поширеності маркерів ХМС мозку впливають умови обліку рПВП та ЛА: усі випадки уражень, незалежно від бала за Semiquantitative scale та Fazekas scale (рис. 3а), або тільки ураження на 1 бал за шкалою «загального бала за ХМС мозку», тобто для рПВП — 2—4 бали за Semiquantitative scale та для ЛА — 2—3 бали за Fazekas scale (рис. 3б).

Таблиця 1. Поширеність маркерів ХМС мозку у пацієнтів з різним тягарем хвороби ( $M \pm m$ , %)

МРТ-маркери	Загальна група ( $n = 308$ )	Групи з тягарем ХМС мозку				
		0 балів ( $n = 107$ )	1 бал ( $n = 71$ )	2 бали ( $n = 66$ )	3 бали ( $n = 44$ )	4 бали ( $n = 20$ )
рПВП (1)	62,66 ± 2,76	99,07 ± 0,93 <sup>4</sup>	70,42 ± 5,45	53,03 ± 6,19	4,55 ± 3,18 <sup>4</sup>	0,00 ± 0,00 <sup>4</sup>
ЛА (1)	25,00 ± 2,47	7,48 ± 2,55 <sup>4</sup>	73,24 ± 5,29 <sup>4</sup>	9,09 ± 3,57 <sup>4</sup>	25,00 ± 6,60	0,00 ± 0,00 <sup>4</sup>
рПВП (2—4)	30,84 ± 2,64	0,00 ± 0,00 <sup>4</sup>	21,13 ± 4,88 <sup>1</sup>	33,33 ± 5,85	86,36 ± 5,23 <sup>4</sup>	100,00 ± 0,00 <sup>4</sup>
ЛА (2—3)	30,84 ± 2,76	0,00 ± 0,00 <sup>4</sup>	9,86 ± 3,56 <sup>4</sup>	87,88 ± 4,05 <sup>4</sup>	70,45 ± 6,96 <sup>4</sup>	100,00 ± 0,00 <sup>4</sup>
НІМ	50,00 ± 2,10	0,00 ± 0,00 <sup>4</sup>	66,20 ± 5,65 <sup>2</sup>	65,15 ± 5,91 <sup>3</sup>	93,18 ± 3,84 <sup>4</sup>	100,00 ± 0,00 <sup>4</sup>
цМКВ	16,23 ± 2,10	0,00 ± 0,00 <sup>4</sup>	4,23 ± 2,40 <sup>4</sup>	7,58 ± 3,28 <sup>2</sup>	50,00 ± 7,62 <sup>4</sup>	100,00 ± 0,00 <sup>4</sup>

Примітка: рПВП — розширення периваскулярних просторів: (1) — у 1 бал, (2—4) — у 2—4 бали за Semiquantitative scale; ЛА — лейкоареоз: (1) — у 1 бал та (2—3) — у 2—3 бали за Fazekas scale; НІМ — «німі» інфаркти мозку; цМКВ — церебральні мікрокрововиливи; <sup>1</sup> —  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> —  $p < 0,01$ ; <sup>3</sup> —  $p < 0,001$ ; <sup>4</sup> —  $p < 0,0001$  — відмінності від загальної групи



рПВП — розширення периваскулярних просторів (1—4 бали за Semiquantitative scale); ЛА — лейкоареоз (1—3 бали за Fazekas scale); НІМ — «німі» інфаркти мозку; цМКВ — церебральні мікрокрововиливи

Рис. 3. Поширеність маркерів ХМС мозку

Значення тягаря ХМС мозку відбивалося на поширеності маркерів хвороби. Переважання випадків НІМ, як і в загальній групі, було притаманним лише групі пацієнтів з 1 балом за ХМС мозку (66,2 %) ( $p < 0,0001$ ); при 3 балах кількість НІМ вірогідно не відрізнялася від такої рПВП, а при 2 балах переважали випадки ЛА (87,88 %) ( $p < 0,001$ ). У цілому групи хворих з різним тягарем ХМС мозку вірогідно відрізнялися від загальної групи за поширеністю маркерів та типом переважання кожного з них (див. табл. 1). Зміна кількості ЛА, НІМ, цМКВ в усіх групах мала ступінчастий характер, і збільшення тягаря ХМС мозку відбувалося за рахунок багаторазового збільшення одного з цих маркерів. Так, тягар у 1 бал був забезпечений зростанням випадків НІМ (від 0 % при 0 балів до 66 %), тягар у 2 бали — збільшенням поширеності ЛА (від 9,86 % при тягарі у 1 бал до 87,88 %), тягар у 3 та 4 бали — збільшенням кількості випадків цМКВ (від 7,58 % при 2 балах до 50 % та 100 % відповідно) (див. табл. 1). Загалом, критичне одночасне збільшення усіх маркерів спостерігалось при тягарі ХМС мозку у 3 бали.

Чинники судинного ризику відрізнялися за значущістю щодо тягаря ХМС мозку.

Поширеність АГ III ступеня, КС, ЦД, СА практично лінійно зростала зі збільшенням загального бала за ХМС мозку (табл. 2): кількість випадків АГ III ступеня збільшувалася на 15—20 % з кожним балом за ХМС мозку.

Такі чинники як стать, дисліпідемія, фібриляція передсердь та інфаркт міокарду мали лише два типи поширеності, що вірогідно відрізнялися між собою.

Показники поширеності метаболічного синдрому, хвороби периферичних судин та куріння практично не змінювалися зі збільшенням загального бала за ХМС мозку (див. табл. 2).

Вікові розбіжності між хворими також не відповідали розбіжностям за загальним балом за ХМС мозку ( $r = -0,058$ ): пацієнти з тягарем ХМС мозку у 2 бали мали на 2 роки більший вік, ніж хворі з 1 балом ( $p < 0,05$ ), а хворі з 3 балами за ХМС мозку були на 3 роки молодшими, ніж пацієнти з 2 балами ( $p < 0,03$ ).

Таблиця 2. Поширеність чинників судинного ризику при різному тягарі ХМС мозку ( $M \pm m$ ), %

Чинники ризику	Загальна група ( $n = 308$ )	Групи з тягарем ХМС мозку				
		0 балів ( $n = 107$ )	1 бал ( $n = 71$ )	2 бали ( $n = 66$ )	3 бали ( $n = 44$ )	4 бали ( $n = 20$ )
Вік, роки	64,54 ± 0,45	64,87 ± 0,73	64,06 ± 0,90	66,09 ± 1,00	63,02 ± 1,26	62,75 ± 2,05
АГ I ступеня	17,21 ± 2,15	36,45 ± 4,67 <sup>4</sup>	12,68 ± 3,98	6,06 ± 2,96 <sup>3</sup>	4,55 ± 3,18 <sup>3</sup>	0,00 ± 0,00 <sup>4</sup>
АГ II ступеня	41,88 ± 2,82	49,53 ± 4,86	47,89 ± 5,97	34,85 ± 5,91	31,82 ± 7,10	20,00 ± 9,18 <sup>2</sup>
АГ III ступеня	40,91 ± 2,81	14,02 ± 3,37 <sup>4</sup>	39,44 ± 5,84	59,09 ± 6,10 <sup>2</sup>	63,64 ± 7,34 <sup>2</sup>	80,00 ± 9,18 <sup>4</sup>
Цукровий діабет 2 типу	28,25 ± 2,57	17,76 ± 3,71 <sup>2</sup>	29,58 ± 5,45	31,82 ± 5,78	36,36 ± 7,34	50,00 ± 11,47 <sup>1</sup>
Метаболічний синдром	28,90 ± 2,59	24,30 ± 4,17	32,39 ± 5,59	25,76 ± 5,42	34,09 ± 7,23	40,00 ± 11,24
Дисліпідемія	51,62 ± 2,85	45,79 ± 4,84	60,56 ± 5,84	46,97 ± 6,19	54,55 ± 7,59	60,00 ± 11,24
Стеноз каротидних артерій	21,75 ± 2,35	8,41 ± 2,70 <sup>4</sup>	19,72 ± 4,76	30,30 ± 5,70	31,82 ± 7,10	50,00 ± 11,47 <sup>2</sup>
Фібриляція передсердь	18,51 ± 2,22	16,82 ± 3,63	19,72 ± 4,76	21,21 ± 5,07	11,36 ± 4,84	30,00 ± 10,51
Інфаркт міокарду	14,94 ± 2,03	18,69 ± 3,79	9,86 ± 3,56	13,64 ± 4,26	11,36 ± 4,84	25,00 ± 9,93
Хвороба периферичних судин	7,47 ± 1,50	6,54 ± 2,40	8,45 ± 3,32	10,61 ± 3,82	2,27 ± 2,27 <sup>1</sup>	10,00 ± 6,88
Сонне апное	11,69 ± 1,83	2,80 ± 1,60 <sup>4</sup>	12,68 ± 3,98	13,64 ± 4,26	20,45 ± 6,15	30,00 ± 10,51
Куріння	31,49 ± 2,65	30,84 ± 4,49	35,21 ± 5,71	33,33 ± 5,85	29,55 ± 6,96	20,00 ± 9,18
Чоловіки	51,95 ± 2,85	39,25 ± 4,74 <sup>2</sup>	46,48 ± 5,96	68,18 ± 5,78 <sup>2</sup>	59,09 ± 7,50	70,00 ± 10,51 <sup>1</sup>

Примітка: <sup>1</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>3</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>4</sup>  $p < 0,0001$  — відмінності від загальної групи

Регресійний аналіз продемонстрував, що кожний з досліджених чинників судинного ризику мав свій особливий зв'язок з тягарем ХМС мозку. Тягар ХМС мозку у 0 балів був незалежно асоційованим з АГ I та II ступеня (OR 7,11; 95 % CI 3,69—13,72) ( $p < 0,0001$ ) та (OR 1,65; 95 % CI 1,03—2,65) ( $p = 0,001$ ), яка збільшувала його відносний ризик у 2,7 та 1,38 рази відповідно (табл. 3а). Окрім того, цей тягар мав зв'язок зі статтю (OR 2,20; 95 % CI 1,36—3,55) ( $p < 0,0001$ ): серед жінок ризик ХМС мозку у 0 балів складав 1,67 (95 % CI 1,22—2,30). Тягар ХМС мозку у 1 бал був пов'язаним лише з АГ II ступеня та дисліпідемією, які незначно (у 1,3 та 1,44 рази відповідно) підвищували його ризик (табл. 3б).

Таблиця 3а. Зв'язок чинників судинного ризику з тягарем ХМС мозку у 0 балів ( $n = 107$ )

Чинники ризику	OR 95 % (CI)	$p$	RR 95 % (CI)
Артеріальна гіпертензія I ступеня	7,11 (3,69—13,72)	< 0,0001	2,70 (2,08—3,51)
Артеріальна гіпертензія II ступеня	1,65 (1,03—2,65)	0,001	1,38 (1,02—1,87)
Жінки	2,20 (1,36—3,55)	< 0,0001	1,67 (1,22—2,30)

Примітка. Тут і далі: OR — очікування шансів; CI — довірчий інтервал;  $p$  — рівень вірогідності; RR — відносний ризик

Таблиця 3б. Зв'язок чинників судинного ризику з тягарем ХМС мозку у 1 бал ( $n = 71$ )

Чинники ризику	OR 95 % (CI)	$p$	RR 95 % (CI)
Артеріальна гіпертензія II ступеня	1,40 (0,92—2,38)	0,039	1,29 (0,96—1,94)
Дисліпідемія	1,60 (1,03—2,75)	0,006	1,44 (1,05—2,19)

При ХМС мозку наявність АГ III ступеня та КС підвищували ризик 2-бального тягаря ХМС мозку у 2 та 1,5 рази відповідно (табл. 3в). Цей бал за шкалою тягаря також мав зв'язок зі статтю (OR 2,37; 95 % CI 1,33—4,21) ( $p < 0,0001$ ), і у чоловіків з ХМС мозку ризик 2-бального тягаря був практично вдвічі вищим, ніж у жінок.

Таблиця 3в. Зв'язок чинників судинного ризику з тягарем ХМС мозку у 2 бали ( $n = 66$ )

Чинники ризику	OR 95 % (CI)	$p$	RR 95 % (CI)
Артеріальна гіпертензія III ступеня	2,57 (1,48—4,49)	< 0,0001	2,09 (1,35—3,22)
Каротидний стеноз	1,80 (1,00—3,33)	0,003	1,56 (1,02—2,45)
Чоловіки	2,37 (1,33—4,21)	< 0,0001	1,98 (1,24—3,16)

Тягар ХМС мозку у 3 бали виявився пов'язаним одразу з 4 чинниками ризику. Окрім АГ III ступеня та КС відносний ризик цього бала за ХМС мозку підвищували у 1,5 та 2 рази ЦД та СА, відповідно (табл. 3г).

Таблиця 3г. Зв'язок чинників судинного ризику з тягарем ХМС мозку у 3 бали ( $n = 44$ )

Чинники ризику	OR 95 % (CI)	$p$	RR 95 % (CI)
Артеріальна гіпертензія III ступеня	2,96 (1,53—5,75)	< 0,0001	2,53 (1,43—4,47)
Цукровий діабет	1,55 (0,79—3,04)	0,031	1,45 (0,83—2,55)
Каротидний стеноз	1,86 (1,02—3,75)	0,005	1,68 (1,05—2,98)
Сонне апное	2,26 (0,98—5,20)	0,001	1,94 (1,02—3,70)

Усі чинники ризику 4-бального тягаря хвороби були найщільніше асоційованими з тяжкою ХМС мозку з показниками OR від 2,74 (95 % CI 1,10—6,84) ( $p = 0,031$ ) для ЦД до 6,47 (95 % CI 2,11—19,86) ( $p < 0,0001$ ) для АГ III ступеня (табл. 3д). При цьому ризик розвитку тягаря ХМС мозку у 4 бали при наявності АГ III ступеня зростав у 5,78 (95 % CI 1,98—16,88); при КС та СА — у 3,24 (95 % CI 1,33—7,89) та 3,6 (95 % CI 1,56—8,28) рази, відповідно; при ЦД — у 2,54 (95 %; CI 1,10—5,98). Ризик найбільшого тягаря ХМС мозку серед чоловіків складав 2,16 (95 % CI 0,92—5,47) (див. табл. 3д).

Таблиця 3д. Зв'язок чинників судинного ризику з тягарем ХМС мозку у 4 бали ( $n = 20$ )

Чинники ризику	OR 95 % (CI)	$p$	RR 95 % (CI)
Артеріальна гіпертензія III ступеня	6,47 (2,11—19,86)	< 0,0001	5,78 (1,98—16,88)
Цукровий діабет	2,74 (1,10—6,84)	0,0002	2,54 (1,10—5,89)
Каротидний стеноз	4,05 (1,61—10,20)	< 0,0001	3,60 (1,56—8,28)
Сонне апное	3,69 (1,32—10,31)	< 0,0001	3,24 (1,33—7,89)
Чоловіки	2,27 (0,85—6,07)	0,005	2,16 (0,92—5,47)

У підсумку, серед 11 досліджених чинників судинного ризику тільки для 6-ти було встановлено зв'язок з тягарем ХМС мозку. При цьому, лише АГ була асоційованою з тягарем ХМС мозку незалежно від загального бала: АГ I ступеня збільшувала ризик 0 балів за ХМС мозку, АГ II ступеня — ризик тягаря у 1 бал, а АГ III ступеня — ризик 3 та 4 бали за шкалою ХМС мозку. КС був пов'язаним з тягарем ХМС мозку у 2—4 бали, і при наявності КС, як і при АГ III ступеня, найбільшим був відносний ризик тягаря ХМС мозку у 4 бали. Незважаючи на зв'язок ЦД та СА з 3-бальним тягарем ХМС мозку, ці чинники судинного ризику також були щільніше пов'язаними саме з 4 балами за ХМС мозку. Дисліпідемія вірогідно підвищувала лише ризик однобального тягаря ХМС мозку. Вірогідний зв'язок загального бала за ХМС мозку зі статтю був виявлений у випадку 0, 2 та 4 бали, при цьому тягар хвороби у 0 балів частіше спостерігався у жінок, а 2 та 4 бали за ХМС мозку частіше виявлялися у чоловіків.

Таким чином, з точки зору чутливості до більшості чинників судинного ризику, критичним був 3-бальний тягар ХМС мозку. Отримані нами результати про асоційованість АГ із загальним балом ХМС мозку та про значущість КС, як одного з провідних чинників ризику ХМС мозку, особливо у віці більше ніж 60 років, узгоджуються з даними інших дослідників [14—16]. У той же час стаття може не бути незалежно пов'язаною з ХМС мозку через наявність щільного зв'язку гендерного чинника з АГ та ЦД [17, 18]. Особливу увагу привертає ступінь асоційованості ХМС мозку з СА, яке через свій внесок у розвиток системної АГ зовсім нещодавно стало розглядатися як незалежний чинник ризику асимптомних уражень мозку, як для загальної популяції, так і для окремих когорт хворих [19—21]. Якщо, за даними деяких авторів, у осіб похилого віку з СА ризик наявності асимптомних уражень мозку склав 2,44 (95 % CI 1,03—5,80) [19], згідно з нашими даними СА підвищувало ризик розвитку одночасно

3-х маркерів ХМС мозку у 1,94 рази (95 % CI 1,02—3,70), а усіх 4-х маркерів — у 3,24 рази (95 % CI 1,33—7,89).

Таким чином, вперше в українській популяції пацієнтів з ХМС мозку було проведено дослідження тягаря цієї хвороби за шкалою загального бала згідно з STRIVE, у ході якого було встановлено, що бал за шкалою тягаря ХМС мозку був пов'язаним тільки з 6 чинниками судинного ризику: артеріальна гіпертензія, стеноз каротидних артерій, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, сонне апное, старт; проте, лише АГ була асоційованою з тягарем ХМС мозку, незалежно від загального бала. Зв'язок тягаря ХМС мозку з іншими 5 чинниками судинного ризику мав складний характер. Зростання загального бала за ХМС мозку також не зводилося до лінійного збільшення кількості усіх МРТ-маркерів хвороби та не було пов'язаним з віком хворих. Для більшості маркерів та чинників судинного ризику зміни поширеності та зв'язків з загальним балом за ХМС мозку відбувалися ступінчасто, як правило, у 2 етапи: перше різке зростання спостерігалось при 1 або 2 балах за шкалою тягаря хвороби, а друге — відповідно при 3 або 4 балах. Оскільки асимптомні ураження, особливо НІМ та ЛА, є незалежними чинниками ризику гострих судинних катастроф та деменції [1—4, 6, 8, 11], саме одночасне збільшення до критичного рівня тяжкості/кількості асимптомних уражень може бути морфофункціональним підґрунтям громоподібності симптомного інсульту, когнітивного зниження та судинної деменції. Підтвердженням цієї думки є той факт, що у дослідженій когорті пацієнтів без інсульту в анамнезі поширеність 3-бального тягаря ХМС мозку складала 14 %, а 4-бального — 6,5 %, тобто одночасна наявність 3 або 4 МРТ-маркерів, підвищуючи ризик інсульту, зменшує представленість груп з тягарем ХМС мозку у 3 та 4 бали.

#### Список літератури

1. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk / M. M. Poels, E. W. Steyerberg, R. G. Wieberdink et al. // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. — 2012. — Vol. 83. — № 12. — P. 1174—1179.
2. Periventricular white matter hyperintensities and the risk of dementia: a CREDOS study / S. Kim, S. H. Choi, Y. M. Lee et al. // *Int. Psychogeriatr.* — 2015. — Vol. 27. — № 12. — P. 2069—2077.
3. Capillary dysfunction: its detection and causative role in dementia and stroke / L. Østergaard, S. N. Jespersen, T. S. Engedal et al. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2015. — Vol. 15. — № 6. — P. 37.
4. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline / L. Østergaard, T. S. Engedal, F. Moreton et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2016. — Vol. 36. — № 2. — P. 302—325.
5. Wardlaw J. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging / J. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol.* — 2013. — Vol. 12. — P. 483—497.
6. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden / J. Staals, S. D. Makin, F. N. Doubal et al. // *Neurology*. — 2014. — Vol. 83. — № 14. — P. 1228—1234.
7. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J. M. Wardlaw, E. E. Smith, G. J. Biessels et al. // *Lancet Neurol.* — 2013. — Vol. 12. — P. 822—838.
8. Rationale, design and methodology of the image analysis protocol for studies of patients with cerebral small vessel disease and mild stroke / M. del C. Valdés Hernández, P. A. Armitage, M. J. Thrippleton et al. // *Brain Behav.* — 2015. — Vol. 5 — № 12. — e00415.
9. Application of diffusion tensor imaging parameters to detect change in longitudinal studies in cerebral small vessel disease / E. A. Zeestraten, P. Benjamin, C. Lambert et al. // *PLoS One* — 2016. — Vol. 11. — № 1. — e0147836.
10. Progression of MRI markers in cerebral small vessel disease: sample size considerations for clinical trials / P. Benjamin, E. Zeestraten, C. Lambert et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2016. — Vol. 36. — № 1. — P. 228—240.

11. Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and meta-analysis / S. D. Makin, F. A. Cook, M. S. Dennis, J. M. Wardlaw // *Cerebrovasc. Dis.* — 2015. — Vol. 39. — № 1. — P. 39—52.

12. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease / F. N. Doubal, A. M. MacLulich, K. J. Ferguson et al. // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41. — P. 450—454.

13. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J. B. Chawluk, A. Alavi et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1987. — Vol. 149. — P. 351—356.

14. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease / P. Klarenbeek, R. J. van Oostenbrugge, R. P. Rouhl et al. // *Stroke.* — 2013. — Vol. 44. — P. 2995—2999.

15. Silent cerebral events in asymptomatic carotid stenosis / G. Jayasooriya, A. Thapar, J. Shalhoub, A. H. Davies // *J. Vasc. Surg.* — 2011. — Vol. 54. — № 1. — P. 227—236.

16. The analysis of the connection between plaque morphology of asymptomatic carotid stenosis and ischemic brain lesions / D. Milosević, J. Pasternak, V. Po-pović et al. // *Vojnosanit. Pregl.* — 2013. — Vol. 70. — № 11. — P. 993—998.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

*Надійшла до редакції 26.07.2016 р.*

**МІЩЕНКО Тамара Сергіївна**, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу судинної патології головного мозку Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: mishchenko11@ukr.net

**НІКІШКОВА Ірина Миколаївна**, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу нейропсихокібернетики ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

**МІЩЕНКО Владислав Миколайович**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу нейропсихокібернетики ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: 1976mv@ukr.net

**КУТІКОВ Дамір Олександрович**, студент медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; e-mail: damirkut@gmail.com

**MISHCHENKO Tamara**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Vessels Pathology of Brain of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: mishchenko11@ukr.net

**NIKISHKOVA Iryna**, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Neuropsychocytbernetics of the "INPN of NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

**MISHCHENKO Vladyslav**, MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Neuropsychocytbernetics of the "INPN of NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: 1976mv@ukr.net

**KUTIKOV Damir**, Undergraduate Student of the Faculty of Medicine of the V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: damirkut@gmail.com