

*А.А.Скороход,
А.В.Борисов*

Инфаркт мозга: этиология, патогенез

Белорусский государственный медицинский университет

В статье изложены вопросы этиологии и патогенеза инфаркта мозга. Рассмотрены основные теории атерогенеза. Произведена сравнительная характеристика подтипов инфаркта мозга. Ключевые слова: инфаркт мозга, атеросклероз, факторы риска, мозговой кровоток.

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). По данным Всемирной федерации неврологических обществ, ежегодно в мире регистрируется не менее 15.000.000 инсультов. Причем предполагается, что эти данные явно занижены, так как в развивающихся странах многие случаи инсульта не регистрируются или вовсе остаются без внимания врачей по причине недоступности медицинской помощи. За период 1995-2001гг. в РБ число впервые выявленных случаев цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) с артериальной гипертензией (АГ) возросло с 90,4 до 172,7 на 100.000 населения; без упоминания АГ – с 265,6 до 339,7 на 100.000 населения. Смертность от ЦВЗ в нашей стране в 1985 г. составляла 151,4 случая на 100.000, а в 2000 г.-193,3 на 100.000 населения. Из пациентов, выживших после ОНМК, 75-80% теряют трудоспособность, среди них 15-20%-инвалиды первой группы. Наиболее распространенным типом инсульта является инфаркт мозга (ИМ), который составляет примерно 80% случаев данного заболевания [4-6, 14, 15].

ИМ обусловлен уменьшением кровотока в определенной зоне мозга и характеризуется формированием зоны некроза, образующейся в результате грубых и стойких нарушений метаболизма нейронов и глии. Ишемия мозга возникает под влиянием локальных и системных факторов. К локальным факторам относят морфологические изменения сосудов головного мозга: наличие атеросклеротических бляшек в сосудистой стенке, липогиалиноз, амилоидную ангиопатию, аномалии строения брахиоцефальных сосудов, фибромускулярную дисплазию и т.д.; к системным факторам – нарушение центральной и мозговой гемодинамики, реологических свойств крови: гипертонический криз, артериальную гипотонию, острую и хроническую сердечную недостаточность, мерцательную аритмию, гиперфибриногеномию и т.д. Риск ИМ значительно возрастает при сочетании нескольких факторов риска (ФР), так у пациента, имеющего умеренно повышенные цифры АД и курящего вероятность инсульта существенно выше, чем у человека с высоким АД, но при отсутствии других этиологических факторов [4, 5, 21].

Наиболее важным этиологическим фактором ИМ по данным большинства исследователей является атеросклероз сосудов головного мозга. У 84 – 90% пациентов с ИМ отмечается окклюзирующие (стенозирующие) поражения магистральных артерий головного мозга [1, 2, 9, 10, 18]. Развитие атеросклероза в организме человека обусловлено накоплением апо-В-липопротеидов во внутренней оболочке артерий, нерегулируемым захватом клетками внутренней оболочки

артерий липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) из крови, образованием мезенхимными клетками фиброзной ткани. Отложение холестерина под эндотелий аорты начинается еще в подростковом возрасте, особенно при наследственно обусловленной повышенной концентрации ЛПНП в крови. Формирование настоящих атеросклеротических бляшек (с разрастанием соединительной и гладкомышечной ткани) происходит, начиная с 30 лет [5, 29].

На сегодняшний день предложены и реально рассматриваются две основные гипотезы, объясняющие патогенез атеросклероза: липидная гипотеза и гипотеза хронического повреждения эндотелия. Обе теории тесно связаны между собой и не исключают друг друга.

Согласно липидной гипотезе, повышение содержания ЛПНП в плазме способствует их проникновению в артериальную стенку и накоплению в гладкомышечных клетках и макрофагах (пенистых клетках). ЛПНП усиливают также гиперплазию гладкомышечных клеток, вызываемую факторами роста. В присутствии эндотелиальных клеток ЛПНП окисляются и приобретают свойства, увеличивающие их атерогенность. Так, окисленные ЛПНП хемотаксически привлекают моноциты и на ранней стадии атеросклероза, возможно, способствуют их появлению в жировых полосках и накоплению под интимой в виде макрофагов.

Согласно гипотезе хронического повреждения эндотелия, такое повреждение приводит к утрате/дисфункции эндотелия, адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою, их агрегации, хемотаксису моноцитов и Т-лимфоцитов и высвобождению из тромбоцитов и моноцитов факторов роста, что вызывает миграцию гладкомышечных клеток из меди в интиму, где они размножаются, синтезируют белки соединительной ткани и протеогликаны и образуют фиброзные бляшки. Факторы роста, которые могут способствовать гиперплазии гладкой мускулатуры, выделяются также и другими клетками артериальной стенки. Причиной, вызывающей хроническое повреждение эндотелия, могут быть инфекционные возбудители. Это подтверждается нахождением высокого титра антител к *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса и некоторым другим бактериальным и вирусным агентам у пациентов с ИМ, а также повышением у них уровня маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) и иммуноглобулинов [8, 12, 13, 25, 27].

Важную роль в механизмах атерогенеза играет также гемодинамический фактор, проявляющийся в виде повреждающего локального воздействия потока крови на стенку сосуда, на его эндотелий в местах физиологических изгибов и бифуркаций – «срезающая сила кровотока» (Р.Вирхов, 1856г.).

Вследствие системного характера атеросклероза у большинства пациентов отмечается сочетанное стенозирующее (окклюзирующее) поражение сонных и позвоночных артерий в экстра-и интракраниальных отделах. Такое сочетанное поражение получило название «тандем-стеноза» [] или «эшелонированного стеноза». «Тандем-стеноз» сонных артерий по результатам ряда исследований был отмечен от 4 до 85% случаев [1, 2, 7, 9-11].

К значимым этиологическим факторам, приводящим к возникновению ИМ, относят артериальную гипертензию (АГ), кардиальную патологию и гиперкоагуляцию.

Пациенты с высоким АД в 9,8 раз чаще болеют ОНМК по сравнению с людьми, имеющими нормальный его уровень. Риск инсульта удваивается при

повышении диастолического артериального давления на каждые 7,5 мм рт. ст. В исследовании MRFIT показатели относительного риска развития инсульта в группе с повышенным АД соответствовали 8,2 для систолического и 4,4 для диастолического артериального давления. Основными причинами, способствующими возникновению ИМ у пациентов с АГ являются фибриноидный некроз, облитерирующий липогиалиноз («гипертонический некроз, окклюзия»), которые приводят к неатеросклеротической сегментарной дегенерации сосудистых стенок мелких внутримозговых артерий. Эти патологические изменения характерны почти исключительно для больных с АГ и локализуются преимущественно в базальных ганглиях, таламусе, варолиевом мосту, мозжечке и подкорковых зонах.

Гипертонический криз является одним из наиболее частых состояний, на фоне которых развивается ИМ. Острый, значительный подъем АД может приводить к срыву ауторегуляции мозгового кровотока, «мобилизации» тромбов, приводящей к артерио-артериальной эмболии.

Наличием АГ обусловлен такой значимый ФР инсульта как гипертрофия левого желудочка, которая по данным Фрэммингемского исследования увеличивает риск развития ОНМК в 3 раза.

Тем не менее, эпидемиологические исследования показывают, что среди всех пациентов с АГ знают о своем заболевании лишь около 50%, а получают адекватную терапию всего 10-15% [4, 5].

Основными механизмами, приводящими к ИМ среди больных с сердечными заболеваниями являются:

1. Тромбоэмболия сосудов головного мозга за счет формирования эмболических фрагментов на клапанах сердца, образования внутрисердечного тромба либо заброса тромбов из венозной системы в артериальную.
2. Нарушение сократительной способности миокарда, приводящее к нарушению мозговой гемодинамики.

Различные заболевания сердца выявляются у 30% больных, перенесших ИМ. Частыми причинами кардиоэмболического инсульта являются: мерцательная аритмия (МА) (связанная с поражениями миокарда при АГ и ИБС), острый инфаркт миокарда, ревматическое поражение клапанного аппарата сердца, кардиомиопатия и другие состояния. Особенно высокий риск развития кардиоэмболического инсульта имеется у больных инфекционным эндокардитом, кардиомиопатией, ревматическим стенозом митрального клапана с МА, крупноочаговым инфарктом передней стенки миокарда левого желудочка. Однако указанные выше состояния отмечаются в популяции достаточно редко. В то же время МА, связанная с хроническими формами ИБС, хотя и относится к заболеваниям с умеренным риском церебральной эмболии, выявляется у значительной части населения, и отмечается примерно в половине случаев кардиоэмболического инсульта. Среди 10-15% больных МА, не имевших клиники ОНМК, при компьютерной томографии головного мозга были обнаружены клинически асимптомные очаговые поражения мозга – «немые» инфаркты [3, 4, 6, 17, 21].

У части пациентов самостоятельное значение приобретают изменения реологических свойств крови, приводящие к окклюзии микроциркуляторного русла: повышение уровня фибриногена, гематокрита, агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Наиболее существенное значение имеет гиперфибриногенемия. По результатам проспективного наблюдения 8029 жителей США в возрасте старше 60

лет установлено, что повышенный уровень фибриногена в плазме крови ассоциируется с увеличением риска ОНМК. Среди гематологических заболеваний, приводящих к развитию ИМ, следует отметить: антифосфолипидный синдром, полицитемию, тромбоцитемию, тромбоцитопеническую пурпуру, серповидно-клеточную анемию и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [4, 5, 14].

Современные исследования позволили определить последовательность этапов «ишемического каскада». При снижении мозгового кровотока подавляется метаболизм в митохондриях и активируется малоэффективный анаэробный путь расщепления глюкозы, вызывая повышение образования лактата и, соответственно, снижение рН, что приводит к внутриклеточному и внеклеточному ацидозу. В условиях ишемии, нарушается высокоселективная система транспорта глутамата и аспартата из синаптической щели в астроглию за счет дисфункции каналов активного транспорта и астроцитоза, изменяется система путей преобразования медиаторов; это приводит к тому, что абсолютная концентрация и время пребывания глутамата и аспартата в синаптической щели превышают допустимые пределы и процесс деполяризации мембран нейронов приобретает необратимый характер («эксайтотоксичность») [14, 20, 23, 24].

Энергетически зависимые функции клеточных мембран, поддерживающие ионный гомеостаз, прогрессивно снижается; ионы калия выходят из клеток во внеклеточное пространство, ионы натрия и вода входят в клетки, что приводит к цитоплазматическому отеку. Ионы кальция также перемещаются в клетку, где вызывают недостаточность митохондрий и, вследствие этого, утрату клеточного ионного гомеостаза (мембранную недостаточность). Повышение внутриклеточного содержания кальция обуславливает активацию АТФ-киназы, повышение внутриклеточного АТФ, активацию кальций-зависимых протеаз, фосфолипаз, нарушение фосфорилирования белков. Нарастающая ишемия приводит к повышению синтеза оксида азота (NO) и развитию оксидантного стресса. Следующими этапами «ишемического каскада» являются экспрессия генов, появление «отдаленных последствий» ишемии в виде реакции местного воспаления, микроваскулярных нарушений и повреждения гематоэнцефалического барьера и развитие некроза нейронов [14, 23, 24].

Выраженность поражения нейронов и глии зависит от длительности нарушения мозгового кровотока и его степени. Анализ динамики разворачивания молекулярных и биохимических механизмов, запускаемых острой фокальной ишемией мозга, установил четкую временную последовательность их включения: в первые 3 часа максимально представлен энергетический дефицит в ишемизированной ткани; через 3-6 часов — глутаматная эксайтотоксичность, нарушения кальциевого гомеостаза и лактат-ацидоз, угасающие к концу 1-х суток. Отдаленные последствия ишемии начинают проявляться на 2 — 3-м часу, становятся максимальными через 12-36 ч (оксидантный стресс и локальное воспаление) и на 2-3-и сутки (апоптоз), и сохраняются длительно (в течение нескольких месяцев), способствуя в постинсультном периоде прогрессированию процессов атерогенеза и диффузного повреждения ткани головного мозга (энцефалопатии).

При снижении уровня кровотока в первую очередь ингибируется синтез белков (при пороговом значении кровотока ниже 55 мл/100г/мин.), при дальнейшем

снижении (менее 35 мл/100г/мин.) происходит стимуляция анаэробного гликолиза, падение кровотока менее 20 мл/100г/мин. приводит к освобождению нейротрансмиттеров и нарушению энергетического метаболизма, менее 15 мл/100г/мин. – к аноксической деполяризации, а ниже 10 мл/100г/мин. – к некрозу нейронов, т.е. к инфаркту мозга [4-6].

Клинические проявления ишемии головного мозга отмечаются у пациентов при падении мозгового кровотока ниже 20 мл/100г/мин. – ишемический порог мозговой гемодинамики – когда появляется неврологический дефицит, уплощение ЭЭГ и замедление вызванных потенциалов. Редукция кровотока до уровня 10 мл/100г/мин. – инфарктный порог нарушения мозгового кровообращения – проявляется выраженной неврологической симптоматикой, изоэлектрической линией на ЭЭГ и отсутствием вызванных потенциалов [5].

Изучение церебральной ишемии на клеточном и молекулярном уровнях, взаимосвязи сложных каскадных патобиохимических реакций и клинической картины инсульта, позволило сформировать концепцию «полутени» («penumbra») – территории между зонами ишемического и инфарктного порогов нарушения гемодинамики. В этой зоне функциональная активность нейронов нарушена, но они морфологически сохранены и, при адекватном и своевременном лечении, их функции могут быть восстановлены. Следовательно, имеется «окно терапевтических возможностей» – период времени, за который можно уменьшить необратимые изменения головного мозга и улучшить исход инсульта. Продолжительность этого периода по данным исследований составляет 2-4 часа. В пределах «окна терапевтических возможностей» некоторые авторы выделяют «реперфузионное окно», во время которого церебральная рециркуляция может обеспечить полное восстановление функций, и, более продолжительное, «цитопротективное окно» в течение которого применение цитопротекторов может предотвратить необратимые изменения головного мозга [3-6, 16-19, 22, 26, 28, 30].

В целом, имеет место становление общей концепции нейропротекции как целостной системы представлений о сущности патофизиологических и патохимических процессов, развивающихся в результате ишемии мозга, и комплекс практических действий, направленных в соответствии с этими представлениями на уменьшение тяжести ишемического инсульта и улучшение его исхода.

Литература

1. Антонов Г.И., Барсуков С.Ф., Митрошин Г.Е. Принципы диагностики ишемии мозга. \ V Международный симпозиум. Повреждения мозга (Минимально-инвазивные способы диагностики и лечения). Материалы симпозиума. С-Петербург 1999 г. С.19.

2. Верещагин Н.В., Переседов В.В. Дифференцированное хирургическое лечение ишемии мозга при патологии магистральных артерий головы \ II Всероссийский съезд нейрохирургов. Тезисы. Н. Новгород 1998 с.166.

3. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. //Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики.-Москва, 2002. – 287 с.

4. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. // Инсульт. Клиническое руководство.-Санкт-Петербург, 2005. – 607 с.

5. Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., ван Гейн Ж., Ханкий Г.Ж., Сандеркок П.А.Г., Бамфорд Ж.М., Вордлау Ж. // Инсульт. Практическое руководство для ведения больных.-Санкт-Петербург, 1998. – 629 с.

6. Виленский Б.С. Инсульт. СПб., 1995. 287 с.
7. Иванова Н.Е., Панунцев В.С. Риск инсульта при оперированных и неоперированных двусторонних каротидных стенозах. // V Международный симпозиум. Повреждения мозга (Минимально-инвазивные способы диагностики и лечения). Материалы симпозиума. С-Петербург.-1999 г. С.339.
8. Климов А.Н. Клеточно-молекулярные механизмы атерогенеза. // Тез.докладов IX сессии общего собрания АМН СССР «Актуальные проблемы современной ангиологии». -Л., 1990. – с.14-16.
9. Покровский А.В., Темиряев С.М. Атеросклеротические стенозы сонных артерий и хирургическая профилактика ишемических нарушений мозгового кровообращения. // В кн. Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта. М.: 2002. с.182 – 199.
10. Ромоданов А.П., Зозуля Ю.А., Педаченко Г.А. // Сосудистая нейрохирургия. Киев. Здоровья. 1990. – 311 с.
11. Сакович В.П., Спектор С.М. Поэтапное хирургическое лечение больных с множественными окклюзирующими поражениями артерий каротидного бассейна. // IV Всесоюзный съезд нейрохирургов. Тезисы. Ленинград.1988. – С. 278.
12. Семак А.Е., Борисов А.В., Карнацевич Ю.С., Жегалик А.В., Амельченко А.А. Маркеры воспаления как факторы риска инсульта. // Медицинские новости.-2003.-№ 5. – С. 11-14.
13. Семак А.Е., Борисов А.В., Карнацевич Ю.С., Петрович И. А., Цитович Н.О. Инфекции как фактор риска мозговых инсультов // Материалы съезда неврологов и нейрохирургов Республики Беларусь-Минск, 2003. – С. – 57-59.
14. Скворцова В.И. Клинический и нейрофизиологический мониторинг, метаболическая терапия в остром периоде ишемического инсульта // Дисс.... д-ра мед. наук. М., 1993, с. 379.
15. Смянович А.Ф., Цыбин А.К., Короткевич Е.А., Евстигнеев В.В., Астапенко А.В., Сидорович Р.Р. Итоги и перспективы неврологической и нейрохирургической служб Республики Беларусь. // Медицинская панорама.-2002. – № 10. – С. 21-23.
16. Стулин И.Д., Мнушкин А.О., Мусин Р.С. Клинико-инструментальный мониторинг острейшего периода полушарного инсульта. // VI Международный симпозиум. Современные минимально инвазивные технологии. С-Петербург 2001. – С. 77.
17. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. // Consilium medicum. 2001г., Том 3, № 5. – С. 218-221.
18. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения транскраниальная доплерография. М., 1996.-446 с.
19. Engelhorn T., von Kummer R., Reith W., Forsting M., Doerfler A. What Is Effective in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: Reperfusion, Craniectomy, or Both? // Stroke.- 2002. – Vol. 33. – P. 617.
20. Ginsberg M.D., Globus M.Y.-T., Busto R., Dietrich W.D. Pharmacology of Cerebral Ischemia // Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 1990; 499-510.
21. Gorelick P.B., Sacco R.L., Smith D.B. Prevention of guidelines and a multidisciplinary consensus statment from the National Stroke Assotiation. JAMA, 1999, March 24/31, P. 1112-1120.

22. Holtkamp M, Buchheim K, Unterberg A, Hoffmann O., Schielke E., Weber J.R., Masuhr F. Hemicraniectomy in elderly patients with space occupying media infarction: improved survival but poor functional outcome // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2001. – Vol. 70. – P.-226-228 (February).
23. Hossman K. Patophysiology of cerebral infarction \\\ Handbook of clinical neurology. Part I. – 1988. – V. 53.-P. 107-155.
24. Hossmann K.A. // Ann Neurol.-1994. – Vol. 36 (4). – P. 557-565.
25. Libby P., Egan D., Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. Circulation. 1997; 96: 409-410.
26. Rockman C.B., Riles T.S., Lamparello P.J. Natural history and management of the asymptomatic, moderately stenotic internal carotid artery// J. Vase Surg. – 1997 Vol.-25(3). – P. – 423-431.
27. Saikku P., Leinonen M., Tenkanen L. Chronic Chlamidia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Studi // Ann. Intern. Med.-1992. – Vol. 116. – P. – 273-278.
28. Schwab S., Steiner T., Aschoff A., Schwarz S., Steiner H.H., Jansen O., Hacke W. Early Hemicraniectomy in Patients With Complete Middle Cerebral Artery Infarction//Stroke. 1998. – Vol. 29. – P. 1888-1893.
29. Tedgui A., Mallat Z. Anti-Inflammatory Mechanisms in the Vascular Wall // Circulation Research. 2001. – Vol. 88. – P. 877.
30. Yatsu F., Pettigrew L.G., Grotta J.C. // Stroke: pathophysiology, diagnosis and menagement. Churchill Livingstone. 1986.: – Vol. 2. – P. 1069-1083.