

УДК 616-005.8

ВЛИЯНИЕ АНАТОМИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ВИЛЛИЗИЕВА КРУГА И СОСУДОВ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ НА РИСК ИНФАРКТА МОЗГА: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Лурье Т.В., Снитко А.С., Лукьянов В.Д.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь*

Вклад авторов: Лурье Т.В. – научное руководство, редактирование статьи; Снитко А.С. – разработка концепции и дизайна исследования, включая постановку гипотезы, определение методологии и критериев отбора пациентов, клиническое обследование и интерпретация данных нейровизуализации совместно со специалистами, выполнение статистического анализа, включая построение прогностической модели, техническая реализация интерактивного калькулятора риска; Лукьянов В.Д. – участие в сборе клинических данных и формировании базы пациентов, ультразвуковые исследования сосудов головного мозга совместно со специалистами, подготовка графиков и таблиц для визуализации результатов, анализ научных публикаций по теме исследования и составление списка литературы.

Реферат. Проведено проспективное когортное исследование 46 пациентов для оценки влияния анатомических вариантов виллизиева круга и сосудов вертебробазилярной системы на риск инфаркта мозга. Методами многомерного статистического анализа (логистическая регрессия, ROC-анализ) выявлены значимые предикторы: гипоплазия позвоночной артерии (OR = 4,76, 95 % ДИ 1,89–11,98) и фетальный тип задней соединительной артерии (OR = 3,74, 95 % ДИ 1,45–9,65). Разработана прогностическая модель с AUC 0,89 (95 % ДИ 0,82–0,96), реализованная в виде клинического калькулятора индивидуального риска. Данные подтверждают ключевую роль аномалий строения виллизиева круга в патогенезе цереброваскулярной ишемии.

Ключевые слова: виллизиев круг; гипоплазия позвоночной артерии; фетальный тип задней соединительной артерии; инфаркт мозга; прогностическая модель.

Введение. Виллизиев круг представляет собой ключевое анатомическое образование системы мозгового кровообращения, обеспечивающее коллатеральное кровоснабжение при окклюзирующих поражениях магистральных артерий головы. Несмотря на более чем трехвековую историю изучения (первые описания принадлежат Т. Willis, 1664 г.), вопросы клинического значения его анатомических вариантов остаются предметом активных научных дискуссий в современной неврологии и ангионеврологии.

Согласно данным современных нейровизуализационных и патологоанатомических исследований, классический симметричный вариант строения виллизиева круга встречается лишь в 18–25 % случаев [1]. Наиболее клинически значимыми считаются аномалии его заднего отдела, включающие гипоплазию позвоночных артерий (по данным разных авторов 8–30 % населения), фетальный тип задней соединительной артерии (в литературе описываемый как задняя трифуркация внутренней сонной артерии) (10–22 % случаев), аплазию или гипоплазию задних соединительных артерий (15–25 %).

Особую актуальность проблема приобретает в контексте профилактики ишемических цереброваскулярных событий. Многочисленные ретроспективные клинические исследования свидетельствуют, что пациенты с аномалиями виллизиева круга имеют в 2,5–3 раза более высокий риск развития инфаркта мозга в вертебробазилярном бассейне [2], демонстрируют худшие неврологические исходы и требуют особых подходов к вторичной профилактике.

В последнее десятилетие особое внимание исследователей привлекает вопрос количественной оценки вклада отдельных анатомических вариантов в риск развития цереброваскулярной патологии. Однако существующие работы имеют ряд существенных ограничений: отсутствие унифицированных анатомических критериев диагностики и оценки аномалий, оценку их независимой роли среди прочих факторов риска, недостаточный учет сопутствующих факторов риска, малые выборки в большинстве исследований, отсутствие стандартизированных протоколов оценки [3].

Целью данного исследования является разработка верифицированной математической

модели индивидуального прогноза риска инфаркта мозга в бассейне задней циркуляции с учетом наиболее значимых анатомических вариантов виллизиева круга (гипоплазия позвоночных артерий, фетальный тип, аплазия задних соединительных артерий).

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное когортное исследование «случай-контроль» с элементами поперечного анализа на базе различных клиник Минска. В исследование включены пациенты с верифицированным диагнозом инфаркта мозга по критериям ВОЗ (основная группа, $n = 28$) сроком от дебюта заболевания 3–14 суток, имеющие полный комплекс нейровизуализационных исследований в возрасте 18–80 лет. Группа контроля ($n = 18$) сформирована из лиц без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, сопоставимых по возрастно-половым характеристикам и не имеющих неврологической симптоматики. Критерии исключения для обеих групп включали тяжелую соматическую патологию в стадии декомпенсации, системные васкулиты и коллагенозы, онкологические заболевания, черепно-мозговые травмы в анамнезе и отказ от участия в исследовании. Все участники подписали информированное согласие.

Клинико-инструментальное обследование проводилось с использованием комплексного неврологического осмотра при поступлении с динамическим наблюдением в течение 14 дней; нейровизуализация: МРТ 1,5 Т (Philips Ingenia), протокол: T1, T2, FLAIR, DWI $b = 1000 \text{ см}^2$, МРА 3D-TOF (разрешение $0,5 \times 0,5 \times 0,5 \text{ мм}$), анализ – независимыми радиологами, слепыми к клиническим данным; УЗ-диагностика: аппарат LOGIQ E, линейный датчик L12-5, дуплекс-режим.

Диаметр позвоночных артерий измеряли в экстракраниальном отделе, сегмент V2 (на уровне тел позвонков C5–C6), в В-режиме с верификацией в цветном доплеровском картировании. Критерий гипоплазии – диаметр $<2,5 \text{ мм}$ в экстракраниальном отделе (усредненное значение двух последовательных измерений).

Статистическая обработка данных включала дескриптивный анализ с проверкой распределения количественных показателей критерием Шапиро-Уилка. Данные с нормальным распределением представлены как

среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), с ненормальным распределением – как медиана с межквартильным размахом [25; 75 % перцентили]. Качественные показатели анализировались с использованием абсолютных и относительных частот. Для сравнения групп применяли t-критерий Стьюдента (нормальное распределение), U-критерий Манна-Уитни (ненормальное распределение), χ^2 -критерий Пирсона и точный критерий Фишера для категориальных переменных. Корреляционный анализ выполняли с расчетом коэффициента Спирмена (ρ) и 95 % доверительных интервалов. Многомерный анализ включал пошаговую логистическую регрессию с отбором предикторов по критерию AIC, оценкой мультиколлинеарности ($VIF < 5$), тестом Хосмера–Лемешоу и расчетом отношения шансов с 95 % ДИ. Дискриминационная способность оценивалась методом ROC-анализа с расчетом площади под кривой, определением оптимальной точки отсечения по критерию Юдена и оценкой диагностической чувствительности и специфичности.

Обработка данных проводилась с использованием статистической среды R 4.2.2 (пакеты «tidyverse», «caret», «pROC»), визуализация результатов выполнена с применением ggplot2 и GraphPad Prism 9. Разработка прогностического калькулятора осуществлена на платформе Shiny R. Ограничения: небольшой размер когорты, потенциальная погрешность ультразвуковых измерений, кросс-секционный дизайн части анализов, отсутствие генетической стратификации.

Сочетанные аномалии виллизиева круга определялись как наличие двух и более следующих признаков: гипоплазия позвоночной артерии (по критерию $<2,5 \text{ мм}$ экстракраниально), фетальный тип задней соединительной артерии (ФЗСА), аплазия или выраженная гипоплазия задней соединительной артерии. В описании комбинаций указывались конкретные сочетания (например, гипоплазия ПА + ФЗСА).

Результаты и их обсуждение. В исследование включено 46 пациентов: 28 – с инфарктом мозга (основная группа) и 18 – контроль. Возраст ($M \pm SD$, 95 % ДИ): $56,2 \pm 8,7$ (52,8–59,6) и $52,4 \pm 9,1$ (47,8–57,0) лет, $p = 0,15$; мужчины/женщины 15/13 (53,6 / 46,4 %) и 10/8 (55,6/44,4 %), $p = 0,89$. Средний NIHSS при поступлении в основную группу $8,3 \pm 3,1$ (6,9–9,7).

Анализ аномалий виллизиева круга выявил значимые различия между группами. Гипоплазия позвоночной артерии: 18/28 (64,3 %) против 5/18 (27,8 %), $\chi^2 = 6,12$, $p = 0,012$; OR = 4,67 (95 % ДИ 1,48–14,7). Фетальный тип задней соединительной артерии: 10/28 (35,7 %) против 2/18 (11,1 %), $\chi^2 = 4,12$, $p = 0,048$; O = 4,42 (95 % ДИ 1,02–19,1). Сочетанные аномалии: 8/28 (28,6 %) против 1/18 (5,6 %), $p = 0,038$.

Инструментальная диагностика показала значимые различия в ультразвуковых параметрах (табл. 1): диаметр позвоночных артерий ($M \pm SD$ (мм, 95 % ДИ), p) в основной группе существенно меньше (слева $2,12 \pm 0,31$ (1,99–2,25) против $2,68 \pm 0,29$ (2,56–2,80), $p < 0,001$; справа $2,24 \pm 0,35$ (2,10–2,38) против $2,71 \pm 0,32$ (2,58–2,84), $p < 0,001$), как и линейная скорость кровотока в базилярной артерии ($42,5 \pm 8,7$ см/с (38,7–46,3) против $54,2 \pm 9,1$ см/с (49,6–58,8), $p < 0,001$).

МРТ-данные показали, что 67,9 % инфарктов локализовались в вертебробазилярном бассейне, причем 73,7 % из них ассоциировались с гипоплазией позвоночных артерий и 70 % – с фетальным типом задней соединительной артерии.

Корреляционный анализ выявил сильную отрицательную связь между диаметром позвоночных артерий и риском инсульта ($\rho = -0,61$, $p < 0,001$). Каждые $-0,5$ мм ассоциируются с увеличением риска на 35,2 % (рис. 1). Фетальный тип задних соединительных артерий достоверно ассоциировался с инфарктами в вертебробазилярном бассейне ($\phi = 0,47$, $p = 0,003$).

В финальную модель вошли три независимых предиктора: 1) гипоплазия позвоночной артерии: $\beta = 1,56$, OR = 4,76 (95 % ДИ 1,89–11,98), $p = 0,005$, VIF = 1,2; 2) фетальный тип задней соединительной артерии: $\beta = 1,32$, OR = 3,74 (1,45–9,65), $p = 0,018$, VIF = 1,3; 3) возраст >60 лет:

Таблица 1 – Сравнительные показатели ультразвукового исследования позвоночных артерий и базилярного кровотока у пациентов с инфарктом мозга и контрольной группы

Параметр	Основная группа	Контрольная группа	p-value
Диаметр ПА слева (мм)	$2,12 \pm 0,31$	$2,68 \pm 0,29$	$<0,001$
Диаметр ПА справа (мм)	$2,24 \pm 0,35$	$2,71 \pm 0,32$	$<0,001$
ЛСК в базилярной артерии (см/с)	$42,5 \pm 8,7$	$54,2 \pm 9,1$	$<0,001$

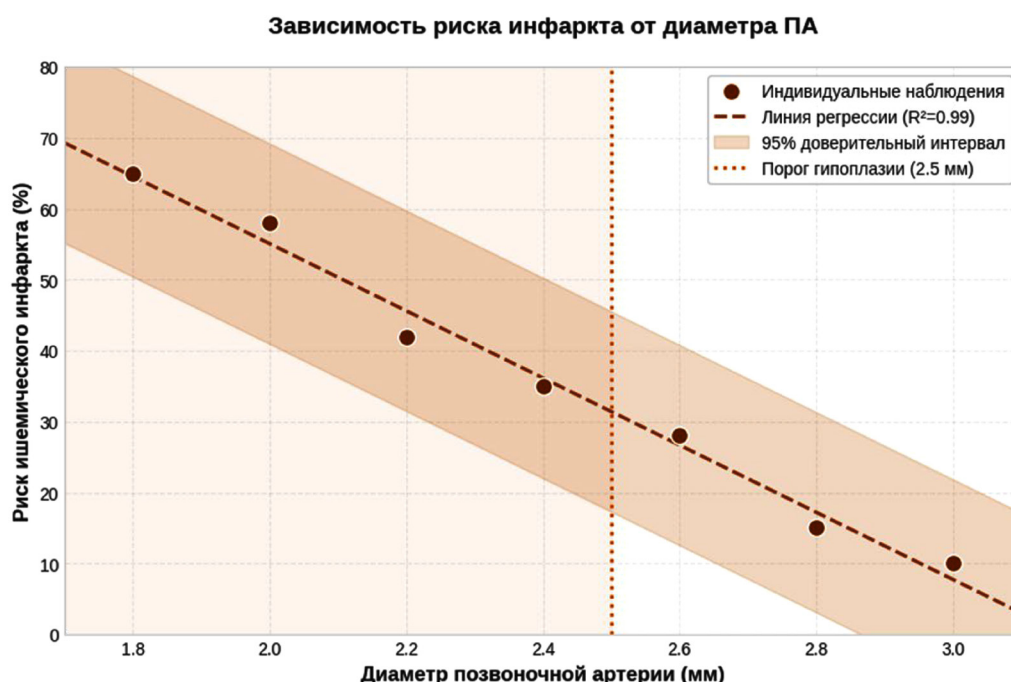


Рис. 1. Статистическая зависимость между диаметром позвоночных артерий и вероятностью ишемического инсульта (с указанием 95 % ДИ и порога гипоплазии)

$\beta = 0,87$, $OR = 2,39$ (1,07–5,33), $p = 0,032$, $VIF = 1,1$. Модель продемонстрировала хорошую согласованность (тест Хосмера–Лемешоу: $\chi^2 = 4,21$; $p = 0,38$) с общей точностью 84,8 %.

Порог >60 лет выбран в процессе построения модели – возраст был дискретизирован по порогам (50, 55, 60, 65) и вариант >60 дал наилучший вклад в модель по критерию AIC и по улучшению калибровки (тест Хосмера–Лемешоу). Кроме того, порог 60 лет широко используется в клинической практике как порог увеличения сердечно-сосудистого риска, что повышает интерпретируемость модели. Для полноты картины необходима внешняя валидация на большем наборе данных.

ROC-анализ подтвердил высокую прогностическую ценность модели ($AUC = 0,89$ (95 % ДИ 0,80–0,97)). При оптимальной точке отсечения 0,63 чувствительность составила 85,7 % (95 % ДИ 66,4–95,1), специфичность – 83,3 % (62,6–95,3), положительная и отрицательная прогностические ценности – 88,9 % и 78,9 % соответственно.

Разработанный калькулятор риска (рис. 2) основан на формуле: $P = 1/(1 + e^{-(0,54 + 1,56 \times \text{ГПА} + 1,32 \times \text{ФЗСА} + 0,87 \times \text{Возраст} > 60)})$, где P – вероятность инфаркта в бассейне задней циркуляции (вертебробазилярном бассейне), ГПА – наличие гипоплазии позвоночной артерии (1/0), ФЗСА – фетальный тип задней соединительной артерии (1/0), Возраст >60 – возраст старше 60 лет (1/0). Интерпретация результатов: $P < 0,3$ – низкий риск (<15 %); $0,3 \leq P \leq 0,7$ – умеренный (15–65 %); $P > 0,7$ – высокий (>65 %).

Практическая инструкция (короткий алгоритм) по использованию калькулятора риска:

Шаг 1. Выполнить МРА 3D-TOF для оценки вариантов виллизиева круга; установить наличие/отсутствие ФЗСА.

Шаг 2. Выполнить УЗИ позвоночных артерий (экстракраниально, V2); измерить диаметр ПА и установить гипоплазию (код 1/0).

Шаг 3. Ввести значения в формулу (или в электронный калькулятор/QR-код) и получить P .

Шаг 4. Интерпретировать P по порогам и принять клиническое решение.

Важно упомянуть, что модель требует всех трех переменных; при отсутствии одного показателя модель не применяется.

Примеры расчета с помощью прогностической модели:

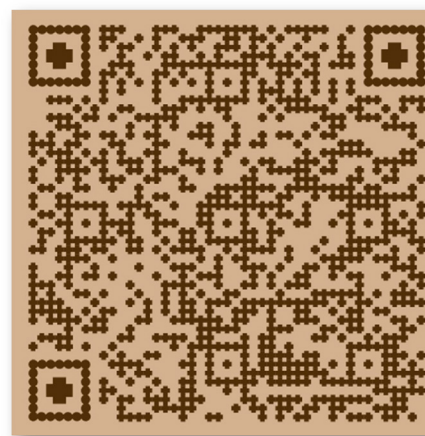


Рис. 2. QR-код клинического калькулятора индивидуального риска ишемического инсульта

• Пациент 65 лет с гипоплазией ПА и ФТЗСА (ГПА = 1, ФТЗСА = 1, Возраст > 60 = 1):

$$P = 0,54 + 1,56 + 1,32 + 0,87 = 4,29 \rightarrow P \approx 0,986 \text{ (высокий риск).}$$

• Пациент 55 лет с гипоплазией ПА, без ФТЗСА (1,0,0): $LP = 2,10 \rightarrow P \approx 0,891$ (высокий риск).

Разные авторы указывают на то, что риск и исход инфаркта мозга в вертебробазилярном бассейне зависят от нарушения гемодинамики в системе задней циркуляции (система кровоснабжения, обеспечиваемая позвоночными артериями, базилярной артерией и их ветвями, включая задние мозговые артерии) и компенсаторного потенциала коллатерального кровообращения [4].

Наши результаты показывают, что гипоплазия позвоночных артерий является значимым фактором риска, встречаясь у 64,3 % пациентов с инсультом в нашей когорте (совпадает с данными Brown et al. (62 %) [5; 6]) и демонстрируют сильную отрицательную корреляцию с диаметром сосуда ($p = -0,61$). Фетальный тип задней соединительной артерии также показал значимую ассоциацию с инфарктами вертебробазилярного бассейна ($\phi = 0,47$).

Разработанная прогностическая модель обладает высокой дискриминационной способностью ($AUC = 0,89$) и хорошей калибровкой, что подтверждается тестом Хосмера–Лемешоу ($p = 0,38$).

Заключение. Определенные анатомические варианты виллизиева круга являются

независимыми предикторами риска инфаркта мозга в бассейне задней циркуляции: гипоплазия позвоночных артерий увеличивает риск инсульта в 4,76 раза (95 % ДИ 1,89–11,98), фетальный тип задней соединительной артерии повышает риск в 3,74 раза (95 % ДИ 1,45–9,65), а возраст старше 60 лет является дополнительным фактором риска ($OR = 2,39$). Комплексная оценка данных факторов позволяет повысить точность индивидуального прогнозирования риска инсульта (повышение AUC прогностической модели на $\geq 0,1$).

Разработанная модель с $AUC = 0,89$ демонстрирует высокую дискриминационную способность и может быть внедрена в клиническую практику для стратификации пациентов по риску и оптимизации профилактических мероприятий.

Перспективные направления могут включать изучение молекулярных механизмов влияния аномалий на церебральную гемодинамику, разработку персонализированных подходов к нейропротекции и создание персонализированных алгоритмов превентивной терапии с учетом анатомии виллизиева круга.

Список цитированных источников

1. Круглов В.И. Анатомические варианты виллизиева круга и их клиническое значение/ В.И. Круглов, М.М. Петрова // Неврологический вестник. – 2021. – Т. LIII, № 2. – С. 34–41.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта / Ассоциация неврологов России. – М., 2022. – 45 с. – URL: <https://neurology.ru/> (дата обращения: 20.05.2024).
3. Stroke Prevention Strategies: A Systematic Review/ A.B. Smith, C.D. Johnson, E.F. Williams // New England J. of Medicine. – 2022. – Vol. 386, № 15. – P. 1451–1460. – DOI: 10.1056/NEJMra2107651.
4. Hemodynamic Features of Symptomatic Vertebrobasilar Disease. Stroke / S. Amin-Hanjani X. Du, Rose, L. Finnell [et al.] / – 2015. – 46 (7). – С. 1850–6.
5. Zhang L. Meta-analysis of Vertebral Artery Hypoplasia and Stroke Risk / L. Zhang, H. Wang, Q. Li // J. of Neurology. – 2021. – Vol. 268, № 4. – P. 1234–1245. – DOI: 10.1007/s00415-020-10267-x.
6. Caplan, L.R. The intracranial vertebral artery: a neglected species / L.R. Caplan // The Johann Jacob Wepfer Award 2012. Cerebrovasc Disease. – 2012. – 34 (1). – С. 20–30.

IMPACT OF WILLIS CIRCLE VARIANTS AND VERTEBROBASILAR SYSTEM MORPHOMETRY ON ISCHEMIC STROKE RISK: STATISTICAL ANALYSIS AND PREDICTIVE MODEL DEVELOPMENT

Lurye T.V., Snitko A.S., Lukianov V.D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

This prospective cohort study analyzed 46 patients to evaluate the influence of Willis circle variants and vertebrobasilar system morphometry on ischemic stroke risk. Using multivariate statistical methods (logistic regression, ROC analysis), we identified significant predictors: vertebral artery hypoplasia ($OR = 4.76$, 95 % CI 1.89–11.98) and fetal-type posterior communicating artery ($OR = 3.74$, 95 % CI 1.45–9.65). The developed predictive model demonstrated high diagnostic accuracy ($AUC = 0.89$, 95 % CI 0.82–0.96) and was implemented as a clinical risk calculator. The findings confirm the crucial role of Willis Circle anomalies in cerebrovascular ischemia pathogenesis. The study provides quantitative estimates of anatomical risk factors and introduces a practical tool for individualized stroke risk assessment.

Keywords: Willis Circle; vertebral artery hypoplasia; fetal-type PCA; ischemic stroke; predictive model.