

О. А. Левада

*Запорожская медицинская академия последипломного образования
МЗ Украины, 69096 Запорожье*

ЭКСТРАКРАНИАЛЬНОЕ И ИНТРАКРАНИАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ СУБКОРТИКАЛЬНОЙ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Проведено экстра- и интракраниальное ультразвуковое исследование церебральной гемодинамики у 86 лиц пожилого и старческого возраста: у 20 — без когнитивных нарушений, у 35 — с субкортикальными сосудистыми легкими когнитивными нарушениями и 31 — с сосудистой субкортикальной деменцией (ССД). Тяжесть макроангиопатического процесса каротидных артерий (увеличение толщины комплекса интима-медиа обеих общих сонных артерий (ОСА), степень атеросклеротического стеноза левой внутренней сонной артерии, наличие патологической извитости левой ОСА) достоверно нарастала на этапах формирования ССД. Степень каротидной макроангиопатии оказывала умеренное достоверное влияние на общую тяжесть когнитивного дефицита этапов развития ССД и выраженность его специфических синдромов (расстройств внимания, кинетической апраксии, вербальной скорости, специфических нарушений памяти, лобной дисбазии). Патогенетическое значение каротидной макроангиопатии для формирования ССД заключается в дополнительном ее влиянии на степень микроангиопатического поражения вещества мозга и субкортикальной церебральной атрофии.

Ключевые слова: субкортикальная сосудистая деменция, церебральная гемодинамика, экстракраниальное и интракраниальное ультразвуковое исследование.

Нарушения цереброваскулярной гемодинамики характерны как для процессов старения, так и для деменций. В настоящее время не до конца ясно, имеют ли различные формы деменции характерные расстройства мозгового кровотока, или они укладываются в паттерны кровообращения стареющего мозга [14]. Ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных артерий в дементологии уступает по своей значимости такому в изучении острой церебральной сосудистой патологии и отечественного диагностического конструкта "дисциркуляторной энцефалопатии", сборной категории синдромов прогрессирующего васкулярного поражения мозга. В то же время, результаты отдельных работ показывают высокую практическую и теоретическую значимость данного метода в изучении дементирующих процессов.

В исследовании *K. A. Arntzen, E. B. Mathiesen* [4] была показана высокая прогностическая значимость ряда показателей, отражающих степень атеросклероза сонных артерий в уровне риска развития когнитивных нарушений. Увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА) удваивает риск развития различных форм деменций в ближайшие 7 лет [17], является предиктором перехода легких когнитивных нарушений в деменцию [16], оказывает дополнительное негативное влияние на тяжесть когнитивного дефицита у пациентов с наследственными формами микроваскулярной деменции (*CADASIL*) [11], снижает ответ на ингибиторы ацетилхолинэстеразы у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) [12]. В исследовании [4] установлено, что и другие формы атеросклеротического поражения сонных артерий (наличие, число и общая площадь атеросклеротических бляшек) в среднем возрасте являются долговременным предиктором последующего когнитивного снижения.

Показано, что у пожилых и старых людей существенно снижается скорость кровотока по интрацеребральным артериям, растет индекс пульсации и уменьшается реактивность сосудов в ответ на вдыхание CO_2 [5]. Скорость кровотока по внутримозговым артериям снижается на ранних стадиях БА [6] и при сосудистой деменции (СД) [14]. *F. Doepp* и соавт. [7] отметили снижение средней скорости кровотока по средней мозговой артерии (СМА) и при СД, и при БА по сравнению с контролем, но статистически недостоверно между собой. При обеих формах деменций растет индекс пульсации. В то же время, у пациентов с БА он достоверно ниже, чем при СД [14]. Прирост средней скорости кровотока по СМА был существенно ниже при мультиинфарктной СД по сравнению с контролем и БА [10].

Проведенный анализ позволяет говорить об отсутствии специальных исследований, посвященных особенностям церебрального кровотока с использованием ультразвукового метода при наиболее частой форме СД — субкортикальной сосудистой деменции (ССД), а также на предварительной стадии ее развития — субкортикальных сосудистых легких когнитивных нарушениях (ССЛКН).

Целью настоящей работы было изучить особенности экстра- и интракраниального кровотока на этапах формирования ССД у лиц по-

жилого и старческого возраста с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ).

Обследуемые и методы. Обследовано 86 лиц в возрасте 65–90 лет, подразделенных на три группы: 1 ($n = 20$) — без когнитивных нарушений (БКН), 2 ($n = 35$) — с ССЛКН, 3 ($n = 31$) — с ССД. Для включения пациентов в группу ССД использовали клинико-визуализационные критерии *T. Erkinjuntti* и соавт. [8]. Больные, соответствовавшие критериям ССД по фенотипическим признакам, но по выраженности нарушений не достигавшие степени деменции, включались в группу ССЛКН.

Все включенные в обследование давали информированное согласие. Исследование было одобрено этической комиссией Запорожской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины.

Протокол обследования включал в себя следующие пункты: 1) сбор демографических, социальных данных пациента, анамнестических сведений о его заболевании; 2) нейропсихологическое обследование согласно протоколу А. Р. Лурия [3], дополненное международными шкалами оценки отдельных когнитивных функций и когнитивного функционирования в целом (*MMSE* [9], *CDR* [13] и др.); 3) неврологический осмотр согласно традиционному протоколу, дополненный оценкой тяжести лобной дисбазии [15]; 4) МРТ или КТ головного мозга (определяли линейные и объемные показатели вещества мозга, желудочковой системы, субарахноидального пространства по [2], а также степень выраженности лейкоареоза по *F. Fazecas* и соавт. с дополнениями О. С. Левина [1]); 5) дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий на аппарате *ACUSON, SIEMENS AG* (линейный датчик *VF10*, 5 кГц, фазированный датчик *P4*, 2 кГц), при котором изучали средние скорости кровотока (*TAMX*) по ОСА, внутренней сонной (ВСА), передней мозговой (ПМА), средней мозговой (СМА), задней мозговой (ЗМА) и позвоночной (ПА) артерии, а также толщину КИМ ОСА, наличие патологической извитости ОСА и ПА, степень стеноза ВСА.

Для сравнения частоты встречаемости признаков в группах использовали критерий хи-квадрат. Для описания дискретных, а также непрерывных данных с распределением, отличающимся от нормального, использовали медиану, нижний и верхний квартиль. Вероятность отличий между группами в этом случае оценивали с помощью непараметрического *ANOVA* Краскелла — Уолиса. Если характеристики групп достоверно различались, применяли множественные сравнения. Для оценки влияния изменений экстракраниальных артерий и параметров мозгового кровотока на тяжесть клинических и визуализационных данных, если хоть одна из переменных была ранговой, рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r_s) и коэффициент корреляции Пирсона для параметрических величин.

Результаты и их обсуждение. Основные демографические и клинические показатели обследуемых представлены в табл. 1. Сравнимые

группы практически не различались по возрасту: БКН — 69–84 лет, ССЛКН — 65–85 лет, ССД — 65–90 лет. Количество женщин уменьшалось по мере нарастания тяжести когнитивных нарушений. По этому показателю лица БКН достоверно отличались от пациентов с ССД, что соответствует мировым эпидемиологическим данным о преобладании СД у мужчин в возрастной когорте до 84 лет. Тяжесть когнитивного дефицита в целом (*MMSE*, *CDR*) и его специфических характеристик достоверно нарастала по мере формирования ССД. Выраженность ССД в преобладающем числе наблюдений была легкой (21–23 балла по *MMSE*, и 1 балл по *CDR*), что соответствовало задачам исследования.

Таблица 1

Основные демографические, анамнестические и клинические показатели в группах сравнения

Показатель	БКН (<i>n</i> = 20)	ССЛКН (<i>n</i> = 35)	ССД (<i>n</i> = 31)
Возраст, лет	70 (69–72,5)	74 (72–78)	74 (70–80)
% женщин	75,0	54,14	38,71*
<i>MMSE</i> , баллы (0–30)	29 (28–30)	26 (25–26)*	22 (21–23)*#
<i>CDR</i> , баллы (0–3)	0 (0–0)	0,5 (0,5–0,5)*	1 (1–1)*#
Внимание, табл. Шульце (среднее время на 1 табл.), с	52,6 (52–55)	67,9 (58,6–80,0)*	102 (76,4–116)*#
Запоминание количества слов из 5 (0–5)	4 (3–4)	3 (1–4)	0 (0–2)*#
Тяжесть кинетической апраксии, баллы (0–3)	0 (0–1)	2 (1–2)*	3 (2–3)*#
Вербальная скорость, количество слов за 3 мин	27 (24,5–31)	16,5 (13–21)*	9 (6,5–17,5)**
Категориальная скорость, количество слов за 1 мин	13,5 (10,5–15)	9 (6–10)*	4,5 (3–8)*#
Ходьба/равновесие по шкале Тинетти, баллы (0–28)	27 (25–27)	19 (13–22)*	14,5 (11–17)*#

Примечания (здесь и в табл. 2): данные представлены в виде медианы, в скобках — верхний и нижний квартили; * — $P < 0,001$ по сравнению с группой БКН, # — $P < 0,001$ по сравнению с группой ССЛКН.

Анализ данных УЗДГ показал, что ряд параметров достоверно изменялся по мере нарастания когнитивных нарушений (табл. 2). В то же время, значения других показателей УЗДГ не имели различий в группах сравнения.

Степень макроангиопатического поражения каротидного бассейна нарастала по мере выраженности патологии. Толщина КИМ обеих ОСА закономерно увеличивалась на этапах формирования ССД. По этому показателю группы БКН и ССЛКН достоверно не различались. Процент пациентов с патологической извитостью левой ОСА существенно увеличивался на этапах формирования ССД, а извитость правой ОСА в группах сравнения не различалась. По мере углубления когнитивного

дефицита нарастала степень стеноза ВСА. Из скоростных параметров, позволивших дифференцировать группу лиц БКН от пациентов с когнитивными нарушениями (ССЛКН и ССД), только ТАМХ по ОСА имел дифференциально-диагностическое значение. Отмечено закономерное снижение ТАМХ в ОСА по мере усиления когнитивных нарушений.

Таблица 2

Показатели УЗДГ, достоверно изменяющиеся по мере нарастания когнитивного дефицита на этапах формирования ССД

Показатель	БКН (<i>n</i> = 20)	ССЛКН (<i>n</i> = 35)	ССД (<i>n</i> = 31)
Толщина КИМ правой ОСА, мм	1,0 (0,8–1,1)	1,1 (1,1–1,2)	1,2 (1,2–1,3)**
Толщина КИМ левой ОСА, мм	1,0 (0,8–1,1)	1,1 (1,1–1,2)	1,25 (1,2–1,3)**
Наличие извитости правой ОСА, %	42,86	57,14*	51,61%
Наличие извитости левой ОСА, %	5,0	28,57*	48,39*
ТАМХ по правой ОСА, см/с	26 (20–38)	23 (21–29)	19 (16–26,5)*
ТАМХ по левой ОСА, см/с	23 (21–35)	23 (20–27)	17,5 (15–26)*
Стеноз правой ВСА, %	0 (0–32,5)	0 (0–40)	40 (20–50)#
Стеноз левой ВСА, %	0 (0–0)	30 (0–40)*	35 (0–50)*

Напротив, средние скорости кровотока по ПА и интракраниальным артериям (СМА, ПМА, ЗМА) достоверно не различались в сравниваемых группах. Они в целом находились на нижней границе возрастной нормы. Не было различий по количеству патологических извитостей и гипоплазий ПА.

Для установления возможного влияния нарушений мозгового кровотока на тяжесть и специфику когнитивных нарушений этапов формирования ССД был проведен корреляционный анализ. Вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена для параметров УЗДГ, достоверно изменявшихся по мере развития ССД, общей выраженности когнитивного дефицита по шкале *MMSE*, а также выраженности ряда синдромов, составляющих основу клинической структуры ССД (табл. 3).

В целом следует отметить, что степень макроангиопатии ОСА и ВСА умеренно влияла на общую тяжесть когнитивных нарушений этапов развития ССД в целом, а также на тяжесть специфических клинических характеристик ССД. Наибольшее влияние оказывали утолщение КИМ обеих ОСА, а также патологические извитости левой ОСА и стенозы левой ВСА.

Корреляционный анализ показателей УЗДГ и нейровизуализации также выявил определенные закономерности. Так, толщина КИМ правой и левой ОСА имела наибольшую корреляцию ($P < 0,05$) с выраженностью общего рангового показателя лейкоареоза ($r = 0,54$ и $0,62$, соот-

ветственно). Тяжесть лейкоареоза отражает степень микроваскулярного поражения вещества головного мозга. Несколько меньшая взаимосвязь выявлена для толщины КИМ ОСА и бикаудатного индекса ($r = 0,43$ и $0,45$), увеличение которого свидетельствует о большей выраженности атрофического процесса на уровне головок хвостатых ядер. Степень стеноза левой ВСА коррелировала с выраженностью лейкоареоза ($r = 0,45$). Уровень взаимосвязи других параметров УЗДГ и визуализации не достигал степени достоверной статистической значимости.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена между значимыми показателями УЗДГ и тяжестью клинических синдромов ССД

Показатель	Тяжесть клинических синдромов ССД				
	Общий балл MMSE	Внимание, табл. Шульте	Тяжесть кинетической апраксии	Вербальная скорость	Ходьба/равновесие по шкале Гинетти
Толщина КИМ правой ОСА, мм	-0,54*	0,41*	0,42*	-0,42*	-0,39*
Толщина КИМ левой ОСА, мм	-0,51*	0,43*	0,44*	-0,37*	-0,40*
Наличие извитости правой ОСА, %	-0,12	0,19	0,05	-0,38*	-0,15
Наличие извитости левой ОСА, %	-0,32*	0,34*	0,34*	-0,45*	-0,26*
Стеноз правой ВСА, %	-0,31*	0,06	0,27*	-0,14	-0,25*
Стеноз левой ВСА, %	-0,32*	0,25*	0,27*	-0,27*	-0,40*

Примечание: * — $P < 0,05$.

Проведенное исследование позволило выявить определенные закономерности ухудшения параметров УЗДГ на этапах формирования ССД. Так, показано достоверное нарастание макроангиопатических изменений каротидного бассейна. Прогрессирование когнитивного дефицита до стадии манифестной ССД сопровождается достоверным утолщением КИМ обеих ОСА, увеличением стеноза левой ВСА и количества случаев патологической извитости левой ОСА. Нарастание толщины КИМ ОСА как фактор когнитивного снижения и предиктор перехода легких когнитивных нарушений в деменцию был отмечен и ранее [16, 17]. Новизна данного исследования заключается в том, что нами показано его патогенетическое значение для усиления прогрессирования макроангиопатического дementирующего процесса при развитии ССД у пожилых и старых пациентов.

Значение других форм атеросклеротической макроангиопатии сонных артерий для последующего когнитивного снижения было продемонстрировано в работе [4], а нами показана роль стенозов левой ВСА для нарастания васкулярных когнитивных нарушений подкоркового типа. Патогенетическая роль патологической извитости левой ОСА для развития ССД продемонстрирована впервые. Данный факт хорошо

объясняется с позиций латерализации когнитивных функций в левом полушарии мозга [3].

Впервые получены важные доказательства патогенетического влияния тяжести макроангиопатии каротидного бассейна на выраженность специфических синдромов ССД (нарушений внимания, апраксии, расстройств памяти и ходьбы), а также на степень микровазкулярного поражения и субкортикальной атрофии мозга по данным нейровизуализации. Однако в данном исследовании не удалось выявить достоверного снижения скорости кровотока по внутримозговым артериям, что ранее было отмечено у пациентов с СД без выделения ее вариантов [7, 14]. В то же время, в когорте наших пациентов скорости кровотока по внутримозговым артериям находились на нижних границах возрастных норм. Наиболее очевидным объяснением данному факту является то, что основные патоморфологические изменения при формировании ССД происходят в системе пенетрирующих артерий головного мозга, не доступных исследованию с помощью УЗДГ, а не в крупных церебральных сосудах, как это имеет место при других формах СД (в частности, при мультиинфарктной и постинсультной деменции).

Выводы

1. Тяжесть макроангиопатического процесса каротидных артерий (увеличение толщины КИМ обеих ОСА, степень атеросклеротического стеноза левой ВСА, наличие патологической извитости левой ОСА) достоверно нарастает на этапах формирования ССД.
2. Степень каротидной макроангиопатии оказывает умеренное достоверное влияние на общую тяжесть когнитивного дефицита этапов развития ССД и выраженность его специфических синдромов (расстройств внимания, кинетической апраксии, вербальной скорости, нарушений памяти, лобной дисбазии).
3. Патогенетическое значение каротидной макроангиопатии для формирования ССД заключается в дополнительном ее влиянии на степень микроангиопатического поражения вещества мозга и субкортикальной церебральной атрофии.

Список использованной литературы

1. *Левин О. С.* Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 24 с.
2. *Терновой С. К., Дамулин И. В.* Количественная оценка компьютерно-томографических характеристик головного мозга при нейрогериатрических заболеваниях // *Мед. радиология.* — 1991. — № 7. — С. 21–26.
3. *Хомская Е. Д.* Нейропсихология: 4-е изд-е. — СПб.: Питер, 2005. — 496 с.
4. *Arntzen K. A., Mathiesen E. B.* Subclinical carotid atherosclerosis and cognitive function // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* — 2011. — **191**. — P. 18–22.
5. *Bakker S. L., de Leeuw F. E., den Heijer T. et al.* Cerebral haemodynamics in the elderly: the rotterdam study // *Neuroepidemiology.* — 2004. — **23**, № 4. — P. 178–184.

6. *Claassen J. A., Diaz-Arrastia R., Martin-Cook K.* et al. Altered cerebral hemodynamics in early Alzheimer disease: a pilot study using transcranial Doppler // *J. Alzheimers Dis.* — 2009. — **17**, № 3. — P. 621–629.
7. *Doepf F., Valdueza J. M., Schreiber S. J.* Transcranial and extracranial ultrasound assessment of cerebral hemodynamics in vascular and Alzheimer's dementia // *Neurol. Res.* — 2006. — **28**, № 6. — P. 645–649.
8. *Erkinjuntti T., Inzitari D., Pantoni L.* et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials // *J. Neural. Transmission.* — 2000. — **59**, Suppl. 1. — P. 23–30.
9. *Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R.* Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatr. Res.* — 1975. — **12**. — P. 189–198.
10. *Matteis M., Silvestrini M., Troisi E.* et al. Cerebral hemodynamic patterns during stimuli tasks in multi-infarct and Alzheimer types of dementia // *Acta Neurol. Scand.* — 1998. — **97**, № 6. — P. 374–380.
11. *Mawet J., Vahedi K., Aout M.* et al. Carotid atherosclerotic markers in CADASIL // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — **31**, № 3. — P. 246–252.
12. *Modrego P. J., Rios C., Pürez Trullen J. M.* et al. Carotid intima-media thickness as a predictor of response to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: an open-label trial // *CNS Drugs.* — 2009. — **23**, № 3. — P. 253–260.
13. *Morris J. C.* The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules // *Neurology.* — 1993. — **43**, № 11. — P. 2412–2414.
14. *Sabayan B., Jansen S., Oleksik A. M.* et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies // *Ageing Res. Rev.* — 2012. — **11**, № 2. — P. 271–277.
15. *Tinetti M. E.* Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1986. — **34**. — P. 119–126.
16. *Viticchi G., Falsetti L., Vernieri F.* et al. Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment // *Neurobiol. Aging.* — 2012. — **33**, № 6. — P. 1127 e1–9.
17. *Wendell C. R., Waldstein S. R., Ferrucci L.* et al. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia // *Stroke.* — 2012. — **43**, № 12. — P. 3319–3324.

Поступила 28.03.2013

**ЕКСТРАКРАНІАЛЬНЕ ТА ІНТРАКРАНІАЛЬНЕ
УЛЬТРАЗВУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ
ГЕМОДИНАМІКИ НА ЕТАПАХ ФОРМУВАННЯ
СУБКОРТИКАЛЬНОЇ СУДИННОЇ ДЕМЕНЦІЇ В ОСІБ
ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ**

О. А. Левада

Запорізька медична академія післядипломної освіти
МОЗ України, 69096 Запоріжжя

Проведено екстра- та інтракраниальне ультразвукове дослідження церебральної гемодинаміки у 86 осіб літнього та старечого віку: у 20 — без когнітивних порушень, у 35 — із субкортикальними судинними легкими когнітивними пору-

шеннями та у 31 — із субкортикальною судинною деменцією (ССД). Тяжкість макроангіопатичного процесу каротидних артерій (збільшення товщини комплексу інтима-медіа обох загальних сонних артерій (ЗСА), ступінь атеросклеротичного стенозу лівої внутрішньої сонної артерії, наявність патологічної звитості лівої ЗСА) достовірно зростала на етапах формування ССД. Ступінь каротидної макроангіопатії чинив помірний достовірний вплив на загальну тяжкість когнітивного дефіциту етапів розвитку ССД та вираженість його специфічних синдромів (розладів уваги, кінетичної апраксії, вербальної швидкості, специфічних порушень пам'яті, лобної дисбазії). Патогенетичне значення каротидної ангіопатії для формування ССД полягає в її додатковому впливі на ступінь мікроангіопатичного ураження мозкової речовини та субкортикальної церебральної атрофії.

**EXTRACRANIAL AND INTRACRANIAL ULTRASOUND
ASSESSMENT OF CEREBRAL HEMODYNAMICS
AT THE STAGES OF FORMATION OF THE SUBCORTICAL
VASCULAR DEMENTIA IN ELDERLY AND OLD SUBJECTS**

О. А. Levada

Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education
Ministry of Health Ukraine, 69096 Zaporozhye

Extracranial and intracranial ultrasound assessment of cerebral hemodynamics was conducted in 86 elderly and old subjects: 20 — without cognitive impairments, 35 — with subcortical vascular mild cognitive impairment and 31 — with subcortical vascular dementia (SCVaD). The severity of carotid arteries macroangiopathy (increase of carotid intima-media thickness of common carotid arteries (CCA), severity of stenosis of left internal carotid artery, pathological sinuosity of the left CCA) increased significantly at the stages of SCVaD formation. The degree of carotid macroangiopathy exerted moderate significant effect on total severity of the cognitive deficit of SCVaD formation stages and on the severity of specific SCVaD syndromes (attention disturbances, frontal lobe gait abnormalities, kinetic apraxia, active recalling, verbal fluency decline). This pathogenetic effect of carotid macroangiopathy on SCVaD formation implies its additional effect on the degree of microangiopathic damage of cerebral tissue and subcortical brain atrophy.

Сведения об авторе

О. А. Левада — зав. курсом психиатрии кафедры семейной медицины, .к.м.н., доцент (oleg_levada@ukr.net)