

Клинико-нейровизуализационные сопоставления при сосудистых умеренных когнитивных нарушениях

А.И. Дамулина, А.С. Кадыков, Р.Н. Коновалов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр неврологии» РАМН, РФ

Резюме. У статті наведено результати дослідження 40 пацієнтів (15 чоловіків і 25 жінок) із помірними судинними когнітивними порушеннями клінічних нейровізуалізаційних патернів «помірних когнітивних розладів» (ПКР) при цереброваскулярних захворюваннях. Когнітивні порушення при судинних захворюваннях головного мозку характеризуються порушеннями в усіх сферах пізнавальної діяльності: модально-неспецифічними розладами пам'яті, порушеннями мислення, швидкості оброблення інформації, виконавчих функцій, пов'язаних зі структурними змінами в лобових, тім'яних і лімбічних областях. У хворих зі змішаним характером когнітивних порушень спостерігається зменшення обсягів сірої речовини в скроневих відділах переважно домінантної півкулі.

Ключові слова: судинні когнітивні порушення, клінічні нейровізуалізаційні патерни, помірні когнітивні розлади.

Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной во всем мире, что связано с высокой распространенностью этой патологии в популяции, обусловленной старением населения. Сосудистые поражения головного мозга составляют одну из наиболее частых причин когнитивных нарушений, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Их выраженность варьибельна – от минимальных по своим проявлениям расстройств высших мозговых функций, до степени деменции.

Длительное время когнитивные нарушения сосудистой этиологии ассоциировались преимущественно с сосудистой деменцией и недооценивалась возможность существования и выявления «додементных стадий». В 1997 году R. Petersen и соавт. был предложен термин «умеренные когнитивные расстройства» (УКР) для обозначения когнитивных нарушений, промежуточных между возрастными изменениями когнитивных функций и деменцией при болезни Альцгеймера (БА) [1].

Критерии УКР, предложенные Петерсенем, включают в себя: жалобы на нарушения памяти, объективные умеренные мнестические расстройства (больше на текущие события), отсутствие других когнитивных нарушений и их влияния на повседневную жизнь больного, отсутствие деменции.

По Клинической рейтинговой шкале деменции УКР составляют 0,5. Концепция УКР позволяет определить пациентов с высоким риском развития БА.

В 1997 году ставился акцент на обязательном наличии проблем памяти или мнестических расстройств. В дальнейшем концепция Петерсена была пересмотрена и повторно детализированы мнестические расстройства. Новая классификация основана на клинической оценке симптомов и связана с различными категориями прогрессирования. УКР были разделены на категории: амнестические УКР, которые по мере прогрессирования «трансформируются» в БА; УКР, характеризующиеся небольшими нарушениями в различных когнитивных сферах, которые могут прогрессировать и в БА, и в сосудистую деменцию, или, при отсутствии прогрессирования, могут классифицироваться как нормальный процесс старения. Когда у пациентов с УКР различные нарушения высших функций преобладают над нарушениями памяти – это классифицируется как неамнестические или мультифакториальные УКР и чаще всего является преддементной стадией деменции неальцгеймеровского типа (например, деменции с тельцами Леви и фронто-темпоральной деменции) [2].

Цереброваскулярные заболевания могут вызывать умеренные когнитивные нарушения, при которых снижаются различные когнитивные функ-

ции, и для лучшего отражения связи между когнитивными нарушениями и сосудистым заболеванием был введен термин сосудистые когнитивные нарушения (СКН).

Для определения СКН используются различные диагностические критерии, что затрудняет отслеживание распространенности и заболеваемости данного состояния. Распространенность СКН составляет, по данным Канадского исследования, 5% у лиц старше 65 лет [3]. Сосудистые УКР встречаются у 10% лиц в возрасте от 70 до 90 лет и составляют примерно треть всех случаев когнитивных нарушений у пожилых, не достигающих степени деменции [4]. Важно отметить, что роль СКН в общей популяции недооценивается. СКН увеличивают смертность, инвалидизацию и затраты на медицинские расходы в связи с увеличивающимся количеством пожилых людей в популяции, снижая качество и продолжительность жизни [5, 14]. Высказано предположение, что число больных с деменцией во всем мире на протяжении трех следующих десятилетий вырастет вчетверо, и к 2041 году достигнет 81 миллиона, из которых 2/3 будут составлять жители развивающихся стран [6]. Информированность о СКН и ранняя постановка диагноза очень важны, так как многие из ее факторов риска и течение самого заболевания могут быть скорректированы вовремя начатой терапией.

По результатам длительных клинических исследований [7, 8] в течение 5 лет после постановки диагноза УКР у 46% больных развилась деменция. При этом когнитивные нарушения являются одним из серьезных осложнений перенесенного инсульта [9]. Однако, в практической деятельности данный вариант сосудистых когнитивных нарушений нередко не распознается. Большинство работ по изучению когнитивных функций у больных с инсультом проведены в отдаленный период времени с момента начала заболевания, при этом когнитивные расстройства отмечаются у 30-50% больных и почти у четверти больных они достигают стадии деменции к концу первого года с момента начала заболевания. Полученные в последнее время данные свидетельствуют о том, что сосудистые УКР потенциально обратимы, поэтому несомненна важность раннего выявления лиц с когнитивными расстройствами, не достигающими стадии деменции. Своевременная их диагностика расширяет потенциальные возможности вторичной профилактики и терапевтического воздействия, которые могут отсрочить или даже предотвратить наступление профессиональной и социальной дезадаптации [10, 15].

Когнитивные нарушения при сосудистой деменции имеют ряд отличий от болезни Альцгеймера. БА обычно характеризуется ранними и выраженными нарушениями кратковременной памяти и усвоения новой информации, и лишь позднее появляются и прогрессируют изменения в других когнитивных

сферах. При сосудистой деменции память может долгое время оставаться относительно сохранной и в большей степени страдает так называемая «исполнительная функция», что проявляется замедлением и трудностями в обработке информации, ухудшением процессов планирования и возможностью сосредоточиться на одной задаче и быстро переключиться с одной задачи на другую [11, 12, 16].

Цель исследования – определение клинических и нейровизуализационных паттернов УКН при цереброваскулярных заболеваниях.

Материалы и методы

Было исследовано 40 (15 мужчин и 25 женщин) пациентов с умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями. Средний возраст составил 66 лет. У 30 больных диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), 10 пациентов перенесли нарушение мозгового кровообращения (НМК).

Использовались следующие критерии постановки диагноза умеренных когнитивных нарушений сосудистого генеза:

- 1) субъективные жалобы пациенты на нарушение когнитивных функций;
- 2) отсутствие объективных данных по критериям DSM-IV о наличии деменции;
- 3) 0,5 баллов по Клинической рейтинговой шкале деменции;
- 4) менее 25 баллов и более 18 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций;
- 5) наличие сосудистых факторов риска и более 9 баллов по шкале Хачинского;
- 6) отсутствие выраженного нарушения повседневной активности;
- 7) наличие у пациента дисциркуляторной энцефалопатии или нарушения мозгового кровообращения (по анамнестическим данным и результатам МРТ головного мозга).

Критериями исключения были:

- 1) наличие противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии (наличие кардиостимулятора, имплантов внутреннего и среднего уха, металлических (намагничиваемых) клипсов и стентов, металлических инородных тел, имплантов и постоперационных конструкций, беременности, клаустрофобии);
- 2) когнитивные нарушения, развившиеся в результате других причин (опухолей, эпилепсии, рассеянного склероза, психиатрических заболеваний, травмы головного мозга, системных заболеваний, приема алкоголя или других токсических веществ);
- 3) наличие у пациента афазии, препятствующей объективной клинической оценке.

Всем пациентам проводилось расширенное нейropsychологическое обследование с качественной и количественной оценкой полученных результатов. Применялись следующие методики: краткая шка-

ла оценки психического статуса (MMSE, Folstein M.F. и соавт., 1975 г.), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa, Ziad Nasreddine, 1996 г.), тест вербальных ассоциаций (Lezak M.D., 1983 г.), тест повторения цифр в прямом и обратном порядке (Wechsler D., 1945 г.), проба Шульте (Блейхер В.М., 2002 г.), методика запоминания 10 слов (Rosen W. и соавт., 1984 г.), методика опосредованных ассоциаций (А.Н. Леонтьев, 1930 г.).

Каждому пациенту было проведено МРТ головного мозга в стандартных режимах, а также воксел-ориентированная морфометрия для оценки локализации и степени атрофии серого и белого вещества головного мозга на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Германия).

Результаты и их обсуждение

При анализе жалоб пациентов с когнитивными нарушениями, обусловленными дисциркуляторной энцефалопатией, выявлялись следующие закономерности: ухудшение памяти, характеризовавшееся умеренным снижением продуктивности процессов внимания и нарушениями запоминания при сохранении объема долговременной памяти, и связанное с этим снижение работоспособности отмечалось у 27 пациентов (87%). Головокружение несистемного характера периодически отмечалось у 61,3% (19 пациентов) и в 38,7% случаев (12 пациентов) сопровождалось нарушением равновесия при ходьбе. На шум и звон в ушах жаловались 9 пациентов (29%), на головную боль – 14 пациентов (45%). В неврологическом статусе у пациентов с ДЭ наблюдались: пирамидный синдром у 20% пациентов, вестибуло-атактический синдром у 55% пациентов, симптомы орального автоматизма у 7%, тазовые нарушения у 10% пациентов. У пациентов с НМК: пирамидный синдром встречался у 50% пациентов, гемианопсия у 30%, поражение VII ЧМН у 20%, нарушения чувствительности у 30%, вестибуло-атактический синдром у 40% пациентов.

Исследование факторов риска развития сосудистых умеренных когнитивных расстройств свидетельствует о статистически достоверном преобладании у больных артериальной гипертензии (100% пациентов), ИБС (42%), гиперлипидемии (58%).

Анализ характера когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ и НМК показал, что они в той или иной мере затрагивают все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов), что согласуется с результатами исследований других авторов. Ни у одного из пациентов не было первичных и выражен-

Таблица 1 Состояние когнитивных функций в целом и состояние памяти у больных с УКН сосудистого генеза

Тесты	ДЭ	НМК	Норма
Моса	21,96±2,19*	23,2±1,16**	>26
MMSE	25,08±1,90	26,00±0,53	>27
Литеральные ассоциации	7,44±3,08*	7,63±2,67*	>20
Категориальные ассоциации	8,74±3,32*	9,75±2,82*	>20
Повторение цифр в прямом и обратном порядке	9,48±1,95**	10,50±1,20	>12
Опосредованные ассоциации	6,00±2,94*	7,13±3,14*	15

* $p < 0,001$ ** $p < 0,005$

ных расстройств памяти гиппокампального типа.

При выполнении задания по таблицам Шульте, оценивалась не только скорость сенсомоторных реакций, но и объем внимания и способность к его переключению, динамика работоспособности, больные с мягкими когнитивными нарушениями чаще допускали такие ошибки как пропуск или показ внешне похожих цифр. Для них были характерны неравномерность при выполнении теста, медленное встраивание в задание, быстрая истощаемость.

При выполнении таблиц темп сенсомоторных реакций и концентрации внимания в группе пациентов с ДЭ по сравнению с НМК был ниже, по мере проведения испытания истощалась умственная ра-

Таблица 2 Проба Шульте. Кривые истощаемости когнитивных функций

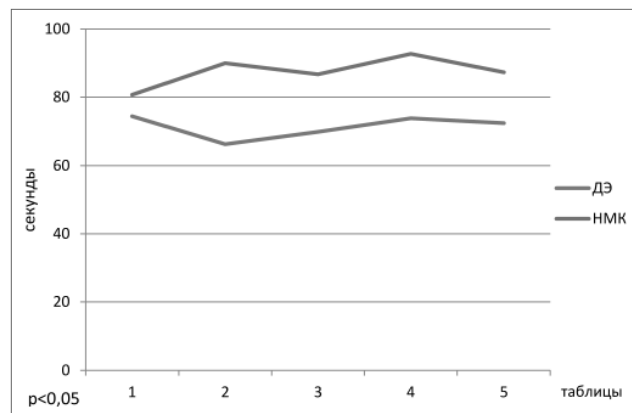
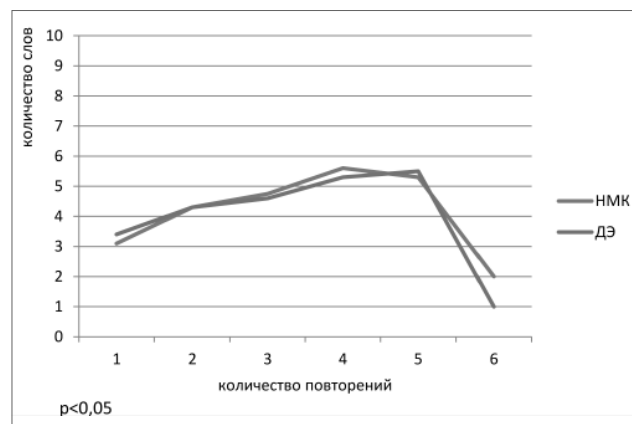


Таблица 3 Тест 10 слов. Кривые памяти



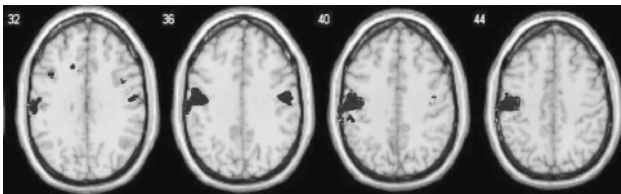
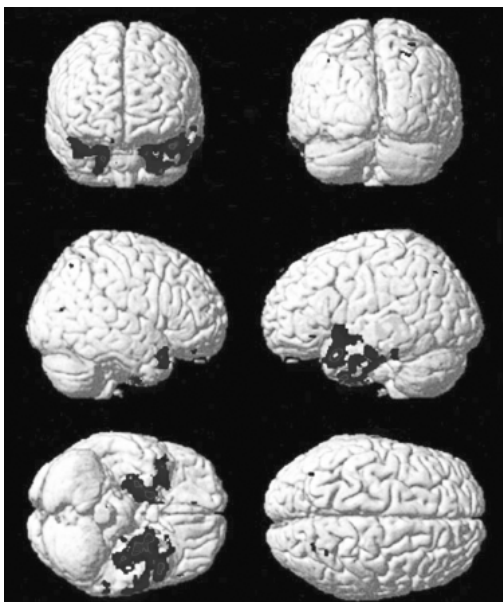
Таблиця 4 Результати VOM у больных в групі ДЭ

Зона мозга	Объем (воксели)	X	Y	Z	T max	P
Левое полушарие, лобная доля	2104	-45	-22	48	5,76	<0,001
Левое полушарие, теменная доля, постцентральная извилина		-62	-18	33	4,89	<0,001
Левое полушарие, лимбическая доля, поясная извилина	105	-11	-10	54	5,02	<0,001
Правое полушарие, лимбическая доля, поясная извилина	63	11	-10	57	4,94	<0,001
Правое полушарие, теменная доля, предклинье	65	47	-51	65	4,12	0,001
Правое полушарие, надъядерная область	47	2	-18	-0	3,84	<0,001
Правое полушарие, лобная доля, нижняя лобная извилина	71	45	6	28	3,77	<0,001
Левое полушарие, теменная доля, постцентральная извилина	46	-50	-16	27	3,74	<0,001
Левое полушарие, теменная доля, нижняя теменная доля	42	-53	-33	40	3,73	<0,001
Левое полушарие, лимбическая доля, Поясная извилина	28	-17	24	30	3,71	<0,001
Левое полушарие, лобная доля, средняя лобная извилина	50	-39	12	30	3,60	0,001
Левое полушарие, теменная доля, нижняя теменная доля	18	-66	-31	24	3,48	0,001
Мост	36	-2	-46	-38	3,48	0,001

ботоспособность (табл. 2).

При анализе результатов теста на слухоречевую память значительной разницы между двумя группами не определялось. Пациенты имели инертную стратегию запоминания с медленным наращиванием, в обеих группах наблюдались значительные трудности в отсроченном воспроизведении слов (табл. 3).

Большинство полученных к настоящему вре-

**Рисунок 1** Результаты VOM у больных с когнитивными нарушениями при дисциркуляторной энцефалопатии**Рисунок 2** Результаты VOM у больных с когнитивными нарушениями смешанного генеза в сравнении с группой больных с ДЭ

мени результатов исследований церебральной атрофии основывались на визуальной оценке нейровизуализационных данных. В настоящее время разработаны математические методы, с помощью которых тонкие морфологические изменения могут быть выявлены и продемонстрированы топографически. Один из новых и весьма перспективных методов, использующихся для количественной оценки объемного поражения головного мозга, – воксел-ориентированная морфометрия.

Для определения морфологических изменений объема вещества головного мозга у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями проводился воксел-ориентированный морфометрический анализ структурных изображений с помощью пакета SPM 8 в программе Matlab17. Процедура обработки T1-взвешенных изображений включала в себя этап сегментации на серое, белое вещество и цереброспинальную жидкость, пространственную нормализацию изображений и затем их сглаживание. На обработанные изображения были наложены маски для расчета изменений объема вещества головного мозга. Нами было выявлено 3 основных области изменения объемов вещества головного мозга у пациентов с сосудистыми умеренными когнитивными нарушениями:

1) область поясной извилины правого и левого полушарий;

2) область теменной извилины левого полушария головного мозга, преимущественно нижняя теменная доля;

3) изменения в лобной доле обоих полушарий, преимущественно в прецентральной извилине, средней лобной извилине (табл. 4, рис. 1).

Особые диагностические трудности представляет смешанная (сосудистая и атрофическая) деменция, при которой, как и при БА, наблюдается первичное нарушение памяти и медленное постепенное прогрессирование, но одновременно имеются цереброваскулярные факторы риска и доказательство ишемического заболевания мозга

(лейкоареоз и/или множественные субкортикальные лакуны при нейровизуализации).

В группе больных с ДЭ были выделены пациенты, у которых когнитивные нарушения носили смешанный характер. При морфометрическом анализе у этих пациентов в сравнении с группой пациентов с ДЭ определялись изменения в височной области доминантного полушария (рис. 2).

Выводы:

1. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга характеризуются нарушениями во всех сферах познавательной деятельности: модально-неспецифическими расстройствами памяти, нарушениями мышления, скорости обработки информации, исполнительных функций, связанных со структурными изменениями в лобных, теменных и лимбической областях.
2. У больных со смешанным характером когнитивных нарушений наблюдается уменьшение объемов серого вещества в височных отделах преимущественно доминантного полушария.

Список использованной литературы

1. F.Portet P.J. Ousset, Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. - 2006. - doi: 10.1136 / jnnp.2005. - 085332. PMID: PMC2077456.
2. Tabert M.H., Manly J.J., Liu X. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. Archives of General Psychiatry. - 2006. - V. 63(8) / - P. 916 -924.

3. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular cognitive impairment investigators of the Canadian study of health and aging. Neurology. - 2000. - V. 54. - P. 447 -51.
4. Geroldi C., Ferrucci L., Bandinelli S. Mild cognitive deterioration with subcortical features: prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study). J of the American Geriatrics Society. - 2003, Aug. - V. 51(8) . - P. 1064-71.
5. D. A. Levine, K. M. Langa Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implication; Neurotherapeutics. - 2011. - V. 8. - P. 361 -373.
6. Ferri C.P., Prince M., Brayne C. et al. Global prevalence of dementia: Delphi consensus study. Lancet. - 2005. - V. 366. - P. 2112-7.
7. Rockwood K. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ. - 2005. - V. 173. - P. 489-495
8. Wentzel C., Rockwood K. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. Neurology. - 2001, Aug 28. - V. 57(4) . - P. 714-6.
9. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: where are we? 2005 Alzheimer Dis Assoc Disord. - 2005, Jul-Sep. - V. 19(3) . - P. 166-9.
10. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. Journal of Internal Medicine. - 2004. - V. 256. - P. 183 -194
11. Nyenhuis D., Gorelick P.B.: Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. J of the American Geriatrics Society 1998. - V. 46. - P. 1437 -1448.
12. Starkstein S.E., Sabe S., Vasquez S. et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. - Stroke 1996. - V. 7. - P. 408 -414.
13. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke. 2011. - V. 42. - P. 2672 -713.
14. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия. - М. ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 232 с.
15. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия. // Росс. мед. журн. - 1999. - N.5. - С. 3-7.
16. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. // Невролог. журн. - 2006. - Т.11, прилож.1. - С. 4-12.

Надійшла до редакції 01.03.2014

CLINICAL-NEUROIMAGING COMPARISON IN MILD VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENTS

A.I. Damulina, A.S. Kadykov, R.N. Kononov

Summary

The article presents the results of the study of 40 patients (15 men and 25 women) with mild vascular cognitive impairments of clinical neuroimaging patterns of "mild cognitive impairment" (MCI) in cerebrovascular diseases. Cognitive impairments in brain vascular diseases are characterized by impairments in all areas of cognitive activity: modal-nonspecific memory disorders, impairments of thinking, information processing speed, and executive functions associated with structural changes in the frontal, parietal and limbic areas. In patients with mixed cognitive impairment, the decrease in gray matter in the temporal parts of dominant hemisphere is observed.

Keywords: vascular cognitive impairments, clinical neuroimaging patterns, mild cognitive impairments.