

Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В.

Вклад острого ишемического очага и хронических церебральных сосудистых изменений в развитие когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта

Кафедра неврологии факультета дополнительного образования ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь

Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V.

The contribution of acute ischemic infarcts and chronic cerebral vascular changes in the development of cognitive impairment in acute ischemic stroke

Резюме

Цель исследования: оценить роль характеристик острого ишемического очага, хронических очагов, лейкоареоза и церебральной атрофии в развитии когнитивных нарушений (КН) в остром периоде ишемического инсульта. Материалы и методы. 108 пациентам в остром периоде ишемического инсульта проводилось комплексное МРТ обследование головного мозга, включающее оценку морфометрических показателей топографии очагов. Полученные данные анализировались в контексте взаимосвязи с когнитивным статусом больных. Результаты. МР-маркерами сосудистых КН являются большой размер очага и внутренняя заместительная гидроцефалия при варибельной выраженности лейкоареоза. Для пациентов со смешанными КН также же характерен большой размер очага в сочетании с умеренным лейкоареозом, выраженной внутренней гидроцефалией и меньшим объемом гиппокампа. Пациенты с лакунарными инфарктами характеризовались наибольшим непосредственным отсроченным воспроизведением, тогда как у больных с частичными инфарктами передней циркуляции (РАС) и, особенно, инфарктами задней циркуляции (РОС), большую роль имело опосредованное воспроизведение. Мнестические нарушения также были характерны для больных с поражением скорлупы, а зрительно-пространственные расстройства для пациентов с пограничными инфарктами. Выводы. Развитие когнитивных нарушений в остром периоде инсульта связано как с размером острого повреждения, так и доинсультным влиянием сосудистых факторов риска. Соотношение данных факторов неодинаково для разных вариантов КН, а изученные МР-параметры могут применяться в их дифференциальной диагностике. Топографические характеристики очагов менее значимы, чем морфометрические параметры, за исключением поражения скорлупы и пограничных сосудистых зон.

Ключевые слова: инсульт, когнитивные нарушения, морфометрия, лейкоареоз, гидроцефалия

Summary

Objective: To evaluate the role of the characteristics of acute ischemic lesion, chronic lesions, leukoaraiosis and atrophy in the development of cognitive impairment (CI) in acute ischemic stroke. Materials and methods. 108 patients with acute ischemic stroke underwent a comprehensive brain MRI examination, including assessment of the morphometric parameters lesion topography. The obtained data were analyzed in the context of the relationships with cognitive status of patients. Results. MRI markers of vascular CI is the large acute infarct and internal hydrocephalus with variable leukoaraiosis severity. Patients with mixed CI also characterized by large acute infarct coupled with moderate leukoaraiosis, severe internal hydrocephalus and a smaller volume of the hippocampus. Patients with lacunar infarcts characterized by saved immediate recall, whereas patients with PACI and, especially, POCI used cues. Amnesic disorders were also linked with damage to the putamen and visual-spatial disorder – with borderzone infarcts. Conclusions. The development of cognitive impairment in the acute phase of stroke is associated with both the size of the acute injury and prestroke cardiovascular risk factors. The significance of these factors is not the same for different types of the CI. Studied MRI parameters can be used CI types differential diagnosis. Topographical characteristics are less significant than the morphometric parameters except the defeat of the putamen and vascular border zones.

Keywords: stroke, cognitive impairment, morphometry, leukoaraiosis, hydrocephalus.

Введение

Частота выявления когнитивных нарушений (КН) в остром периоде инсульта при использовании комплексного нейропсихологического тестирования достигает 96% [1, 2]. Роль отдельных церебральных изменений, таких как острый инфаркт, хронические инфаркты, патология белого вещества и атрофия в развитии постинсультных КН окончательно не установлена и противоречива. С одной стороны, считается, что развитие постинсультной деменции не связано с характеристиками очага инсульта, также как и с перенесенным инсультом [3]. С другой стороны, существует точка зрения, что церебральные инфаркты являются основной причиной сосудистых КН [4]. Имеются данные, что общий объем инфарктов объясняет только небольшую часть постинсультных КН, тогда как большее значение в отношении риска развития постинсультной деменции имеют стратегические инфаркты [5]. Патология белого вещества мозга считается самым важным фактором, определяющим развитие КН у пациентов после инсульта, и выявляется у 44% больных [6, 7]. Кроме того показано, что инфаркты мозга ассоциированы с меньшим размером гиппокампов [8].

Цель исследования: оценить роль характеристик острого ишемического очага, хронических очагов, лейкоареоза и церебральной атрофии в развитии КН в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы

Обследовано 108 пациентов: 73 мужчины (68%) и 35 женщин (38%) в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 33 до 86 лет. Средний возраст составил $64,1 \pm 9,5$ года.

Оценка глобального когнитивного статуса проводилась при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) на 2-й неделе заболевания. Отдельные познавательные функции оценивались при помощи батареи лобных тестов (FAB), теста рисования часов (TPЧ), семантической вербальной беглости (СВБ), таблицы Шульце (ТШ) и теста пяти слов (ТПС).

МРТ-обследование проводилось на магнитном томографе GE Healthcare Brivo MR 355 с напряженностью магнитного поля 1,5Т. Алгоритм сканирования включал в себя импульсные последовательности T2, T1, FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) со значением b фактора равным 0 с/мм^2 и 1000 с/мм^2 в аксиальной плоскости, T1 в сагиттальной плоскости, а так же последовательности высокого разрешения сильно взвешенной по T1-Ах 3D T1 FSPGR BRAVO (256x256, Slice thickness 1.2 mm, NEX=1, FOV 24.0, FA-12).

Постпроцессинговая обработка (вычисление объемных показателей) производилось на рабочей станции Advantage Workstation 4.6, с использованием программного пакета приложений Volume Share 5. Исследовались следующие МР-морфометрические показатели: объем головного мозга (Ом), объем желудочковой системы головного мозга (Ож), площадь лейкоареоза (Пл), размер очага инфаркта (Ро) и объем гиппокампов (Ог).

Была детально проанализирована топография острых ишемических очагов. Согласно Оксфордширской топографически-клинической классификации [9]. Все очаги были разделены на 4 группы: лакунарные инфаркты (LACI), тотальные инфаркты передней циркуляции (TACI), частичные инфаркты передней циркуляции (PACI) и инфаркты задней циркуляции (POCI). Также очаги подразделялись на корковые, глубинные и корково-глубинные; расположенные в смежных зонах кровообращения и вне их; единичные и множественные. Отдельно учитывалось поражение таламуса, скорлупы, хвостатого ядра, гиппокампа и островка.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Средние величины представлены как медиана (25% квартиль; 75% квартиль). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна-Уитни, трех и более групп – при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмана.

Результаты и обсуждение

Основные топографические и морфометрические МРТ характеристики представлены в табл. 1.

Взаимосвязь когнитивного статуса и морфометрических данных. Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей с когнитивным статусом пациентов представлены в табл. 2.

Как представлено в табл. 2, размер очага был обратно взаимосвязан с глобальным когнитивным статусом, скоростью и регуляцией когнитивных процессов, а также зрительно-пространственными функциями. Пл и Ож были обратно ассоциированы как с глобальным когнитивным статусом, так и состоянием отдельных познавательных сфер, кроме памяти. Ом и Ог были прямо связаны с протеченным опосредованным и непосредственным воспроизведением с ТПС соответственно.

На рис. 1 отражено влияние размера острого ишемического очага ($p=0,028$) (А), Пл ($p=0,031$) (Б) и Ож ($p=0,002$) (В) на результат MMSE. Видно, что имеет место схожий паттерн изменения данных показателей у пациентов без КН, с умеренными и выраженными КН по результатам шкалы. В части Г рис. 1 продемонстрировано, как меняется результат MMSE при увеличении размера очага от первого до четвертого квартиля.

При анализе различий размера очага при разных типах КН было выявлено, что наибольший размер острого очага наблюдается у больных с сосудистыми КН, наименьший – у пациентов с дисмнестическими КН, у больных со смешанными КН размер очага занимает промежуточное положение ($p=0,0006$) (рис. 2, А). Аналогичная взаимосвязь с типами КН выявлена для Пл ($p=0,021$) (рис. 2, Б). Выявлено, что у пациентов с сосудистыми и смешанными КН наблюдается наибольший Ож ($p=0,006$) (рис. 2, В). Также выявлены различия в распределении типов КН в зависимости от Ог ($p=0,047$). В группе пациентов с Ог более 5,5 см^3 достоверно чаще встречались

Таблица 1. Топографические и морфометрические МРТ характеристики.

Показатель	Значение
Общее количество очагов	3 (1;9) [0;27]
Количество острых очагов	1 (1;1) [0;3]
Наибольший размер острого очага (мм)	14 (9;25) [2;121]
<i>Пораженный отдел мозга (доля)</i>	
Темная доля	90 (83%)
Затялочная доля	29 (27%)
Височная доля	20 (19%)
Лобная доля	4 (4%)
Мозжечок	3 (3%)
Стол мозга	8 (7%)
<i>Латерализация</i>	
Правое полушарие	45 (42%)
Левое полушарие	54 (50%)
С обеих сторон	9 (8%)
<i>Оксфордская классификация</i>	
LACI	13 (12%)
TACI	2 (2%)
PACI	75 (69%)
POCI	18 (17%)
<i>Топография очагов</i>	
Корковый	25 (23%)
Глубокий	56 (52%)
Корково-подкорковый	27 (25%)
<i>Пограничная зона</i>	
Островок	16 (15%)
Овальный центр	25 (23%)
Таламус	32 (30%)
Скорлупа	16 (15%)
Хвостатое ядро	8 (7,4%)
Гиппокамп	6 (6%)
<i>Морфометрические показатели</i>	
Площадь лейкоареоза (мм ²)	4 (4%)
Объем боковых желудочков (см ³)	60 (21;187)
Объем мозга (см ³)	42 (27;58)
Объем гиппокампа (см ³)	1272 (1162;1395)
Объем гиппокампа (см ³)	5,5 (3,8;7,7)

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей с результатами когнитивных тестов.

Когнитивные тесты	Морфометрические показатели				
	Р ₀	Пл	Ом	Ож	Ог
MoCA	НЗ*	r=-0,28; p=0,017	НЗ	r=-0,49; p=0,0001	НЗ
MMSE	r=-0,24; p=0,013	r=-0,28; p=0,012	НЗ	r=-0,44; p<0,001	НЗ
FAB	r=-0,25; p=0,015	r=-0,31; p=0,010	НЗ	r=-0,49; p=0,0001	НЗ
ГРЧ	r=-0,21; p=0,051	r=-0,36; p=0,0018	НЗ	r=-0,49; p=0,0001	НЗ
СВБ	НЗ	r=-0,31; p=0,013	НЗ	r=-0,37; p=0,002	НЗ
ТПС непосред.	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	r=0,25; p=0,031
ТПС опосред.	НЗ	НЗ	r=0,24; p=0,047	НЗ	НЗ
ТШ	r=0,40; p=0,0001	r=0,35; p=0,004	НЗ	r=0,33; p=0,005	НЗ

*статистически не значимый результат

сосудистые КН (40% больных), тогда как в группе пациентов с Ог менее 5,5 см³ чаще наблюдались смешанные КН (39%) и значительно чаще, чем в группе с Ог более 5,5 см³, дисмнемические КН (15% vs 3%) (рис. 2, Г).

Взаимосвязь когнитивного статуса, количеством и топографией очагов. Общее число ишемических очагов не было связано с результатами когнитивных тестов, тогда как число острых ишемических очагов обратно

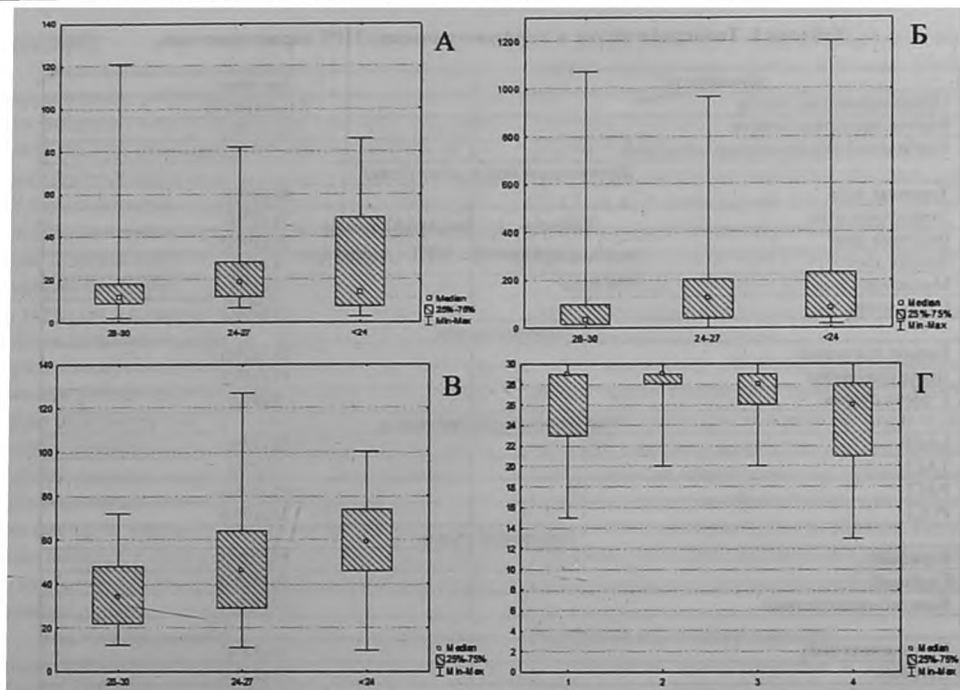


Рисунок 1. Взаимосвязь результата MMSE с размером острого ишемического очага в мм (А), квантильным распределением размера очага (Г), площадью лейкоареоза в мм² (Б), объемом желудочков в см³ (В).

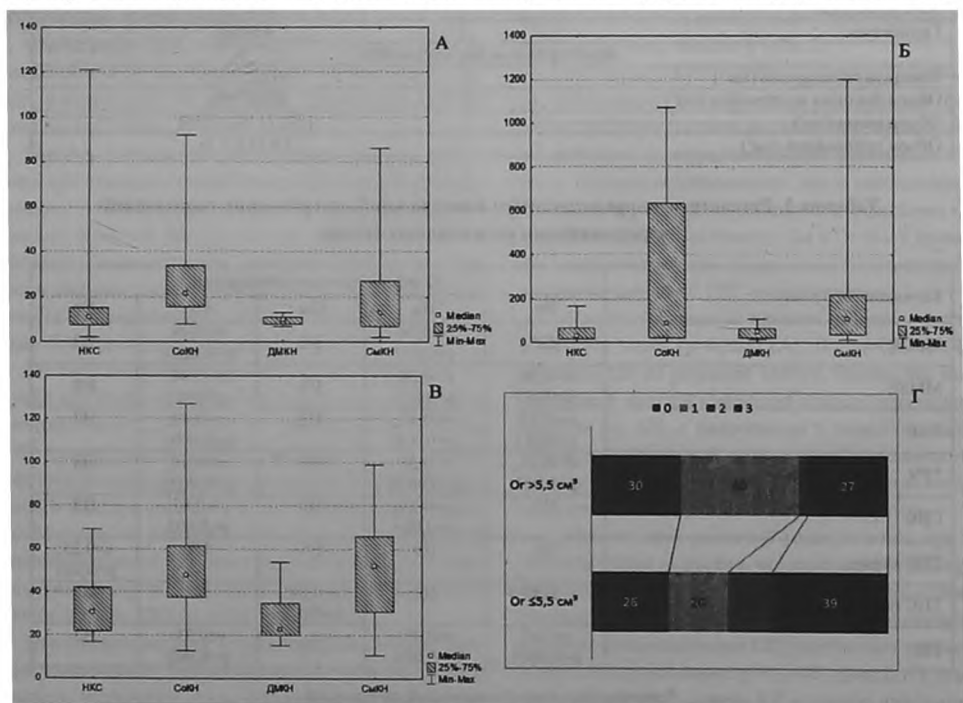


Рисунок 2. Взаимосвязь типов КН с размером острого ишемического очага в мм (А), площадью лейкоареоза в мм² (Б), объемом желудочков в см³ (В) и объемом гиппокампов в см³ (Г). Для части Г: 0 – нормальный когнитивный статус, 1 – сосудистые КН, 2 – дисмнестические КН, 3 – смешанные КН, доля пациентов указана в %. НКС – нормальный когнитивный статус, СоКН – сосудистые КН, ДМКН – дисмнестические КН, СмКН – смешанные КН.

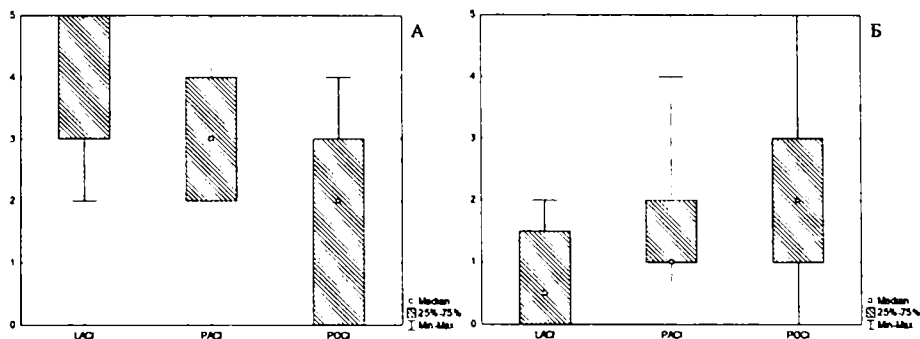


Рисунок 3. Результат отсроченного непосредственного (А) и опосредованного (Б) воспроизведения в тесте пяти слов (число слов) в зависимости от вида инсульта по Оксфордширской классификации.

ассоциировано с глобальным когнитивным статусом, скоростью психических процессов, функцией контроля и функцией памяти ($p < 0,05$). Различий в когнитивном статусе между пациентами с корковой и подкорковой локализацией очагов не выявлено.

Различия между пациентами с LACI, PACI и POCI вариантами ишемического инсульта выявлены только для результата непосредственного ($p = 0,013$) и опосредованного ($p = 0,023$) отсроченного воспроизведения с ТПС, тогда как общий балл ТПС в группах не отличался (рис. 3).

Расположение очага в пограничной зоне было ассоциировано с более низким результатом ТРЧ ($p = 0,011$), вовлечение в очаг скорлупы – с худшим результатом ТПС ($p = 0,021$). Различий в результатах когнитивных тестов в зависимости от поражения островка и таламуса не выявлено. В целом, пациенты с поражением теменной доли характеризовались наиболее низким глобальным когнитивным статусом, тогда как больные с поражением височной доли имели наиболее высокий результат MMSE, а пациенты с вовлечением затылочной доли занимали промежуточную позицию ($p = 0,017$).

Заключение

У большинства пациентов отмечался частичный инфаркт передней циркуляции (PACI) с наличием в среднем одного очага размером около 1,5 см, который преимущественно располагался в глубоких отделах теменной доли. Наиболее часто отмечалось поражение овального центра и островка. Интересно, что общее число инфарктов мозга не влияло на когнитивный статус, значимым явилось только количество острых очагов. МР-маркерами сосудистых КН, которые являются основным нейропсихологическим паттерном постинсультных КН [10], являются большой размер очага (более 2 см) и внутренняя заместительная гидроцефалия (объем боковых желудочков более 40 см³) при вариабельной выраженности лейкоареоза. То есть на развитие данного варианта КН оказывает влияние как сам инсульт, так и повреждающие сосудистые факторы, начавшие действовать до его развития. Состояние памяти, которая также может быть скомпрометирована у пациентов с постинсультными КН [11], ассоциировано

с объемом мозга и гиппокампов. Для пациентов со смешанными КН также характерен больший по сравнению с больными без КН размер очага в сочетании с умеренным лейкоареозом, выраженной внутренней гидроцефалией (более 50 см³) и меньшим объемом гиппокампа (менее 5,5 см³).

Пациенты с лакунарными инфарктами характеризовались наибольшим непосредственным отсроченным воспроизведением, тогда как у больных с PACI и, особенно, POCI большую роль имело опосредованное воспроизведение, что может свидетельствовать о недостаточности фронто-стриарных кругов в мнестическом процессе. Мнестические нарушения также были характерны для больных с поражением скорлупы, а зрительно-пространственные расстройства для пациентов с пограничными инфарктами. Таким образом, данные зоны можно считать в определенной мере стратегическими. Примечательно, что стратегическая роль таламуса в развитии постинсультных КН в нашем исследовании не выявлена. ■

Кулеш А.А., к.м.н., Дробаха В.Е., Шестаков В.В., д.м.н. проф., Кафедра неврологии факультета дополнительного образования ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь; Автор, ответственный за переписку – Кулеш Алексей Александрович, 614107, Россия, Пермь, ул. Ким 2, кафедра неврологии ФДПО Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера. Тел.: 8-982-498-33-51. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Литература:

1. Gutiérrez Pérez C., Savborg M., Pahlman U. et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 622-9.
2. Douiri A., Rudd A.G., Wolfe C.D. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke* 2013; 44: 138-45.
3. Barba R., Martínez-Espinosa S., Rodríguez-García E., Pondal M., Vivanco J., Del Ser T. Poststroke Dementia: Clinical Features and Risk Factors. *Stroke* 2000; 31: 1494-1501.
4. 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 Sep; 42(9): 2672-713.
5. Zekry D., Duyckaerts C., Belmin J. et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 213-9.
6. DeBette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 36-66.
7. Ihle-Hansen H., Thommessen B., Fagerland M.W. et al. Impact of white matter lesions on cognition in stroke patients free from pre-stroke cognitive impairment: a one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012; 2: 38-47.
8. Blum S., Luchsinger J.A., Manly J.J. et al. Memory after silent stroke: hippocampus and infarcts both matter. *Neurology* 2012; 78: 38-46.
9. Bamford J., Sandercock P., Dennis M., Burn J., Warlow C. "Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction." *Lancet* 1991; 337(8756): 1521-6.
10. Looi J.C.L., Sachdev P. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999; 53: 670-678.
11. Sachdev P.S., Chen X., Brodaty H., Thompson C., Altendorf A., Wen W. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009; 15:915-923.