

УДК 616.831-005-007.17-036.12-06: 616.831.29-008.64-036.17

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ МОРФОМЕТРИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

А. А. Кулеш^{1*}, В. Е. Дробаха², В. В. Шестаков¹

¹Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера,

²Городская детская клиническая больница №15, г. Пермь, Россия

BRAIN MAGNETORESONANCE MORPHOMETRY IN PATIENTS WITH POSTINSULT COGNITIVE DISORDERS

A. A. Kulesh^{1*}, V. E. Drobakha², V. V. Shestakov¹

¹Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner,

²City Children's Clinical Hospital №15, Perm, Russian Federation

Цель. Оценить взаимосвязь между некоторыми показателями магнитно-резонансной морфометрии головного мозга, неврологическим, когнитивным статусом и качеством сна у больных ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Обследованы 29 пациентов (10 мужчины и 19 женщин), находящихся в возрасте от 48 до 76 лет в остром периоде инсульта. Нейропсихологическое обследование включало краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), батарею лобных тестов (FAB), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), тест рисования часов (ТРЧ), тест «5 слов» (ТПС), таблицы Шульте (ТШ) и тест на категориальную вербальную беглость (ВБ), качество сна оценивалось при помощи Питтсбургского опросника для определения индекса качества сна (PSQI). Проводилась магнитно-резонансная (МР) томография головного мозга, исследовались следующие МР-морфометрические показатели: объем головного мозга (V_m), объем желудочковой системы головного мозга (V_j), отношение объема головного мозга к объему желудочков (V_m/V_j), площадь лейкоареоза (S_l), площадь очага инфаркта (S_o) и объем гиппокампов (V_h).

Результаты. Получены результаты корреляционного анализа МР-морфометрических показателей и результатов когнитивных тестов, качества сна, оценена роль каждого показателя, изучены морфометрические различия между пациентами с дизрегуляторным, дизрегуляторно-дисмнестическим и дисмнестическим вариантом когнитивных нарушений.

Выводы. V_j и V_m/V_j связаны с глобальным когнитивным статусом и состоянием большинства познавательных сфер. Пациенты с дизрегуляторным типом постинсультных когнитивных нарушений характеризуются наибольшим V_j в отличие от больных с дисмнестическим вариантом. V_o связан с состоянием познавательной деятельности в целом, ее исполнительной составляющей и качеством сна. V_h не был связан с показателями памяти, но был ассоциирован с глобальным когнитивным статусом и состоянием регуляторно-динамического домена. Целесообразной представляется разработка комплекса МР-морфометрических показателей, который мог бы служить инструментом в дифференциальной диагностике постинсультных когнитивных нарушений.

© Кулеш А. А., Дробаха В. Е., Шестаков В. В., 2014

e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

тел. 8 (342) 265 98 05

[Кулеш А. А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии ФПК и ППС; Дробаха В. Е. – врач-рентгенолог; Шестаков В. В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФПК и ППС].

Ключевые слова. Нейровизуализация при инсульте, морфометрия, гиппокамп, когнитивные нарушения, качество сна.

Aim. To assess the correlation between some indices of brain magnetoresonance morphometry, neurological, cognitive status and sleep quality in patients with ischemic stroke.

Materials and methods. 29 patients aged 48-76 (10 men and 19 women) were examined in the acute period of stroke. Neuropsychological examination included Mini-mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Watch Drawing Test (WDT), Words Test (5) (WT5), Schulte Table (ST) and Categorical Verbal Fluency Test (VF); sleep quality was assessed using Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). Magnetoresonance (MR) tomography of the brain was performed; the following MR-morphometric indices were studied: brain volume (V_b), brain ventricular volume (V_v), brain volume to ventricular volume ratio (V_b/V_v), leukoareosis square (S_l), infarction focus square (S_f), and hippocampus volume (V_h).

Results. The results of correlation analysis of MR-morphometric indices, cognitive tests and sleep quality were received; the role of each index was estimated, morphometric differences between patients with dysregulatory, dysregulatory-dismnesic and dimnesic variant of cognitive disorders were studied.

Conclusions. V_v and V_b/V_v are connected with global cognitive status and state of most cognitive spheres. Patients with dysregulatory type of the postinsult cognitive disorders are characterized by the highest V_v unlike patients with dimnesic variant. V_f is connected with cognitive activity status as a whole, its executive component and sleep quality. V_h is not associated with memory indices, but is associated with global cognitive status and regulatory-dynamic domain state. It is worthwhile to develop a complex of MR-morphometric indices which could have serve as an instrument for differential diagnosis of the postinsult cognitive disorders.

Key words. Stroke neurovisualization, morphometry, hippocampus, cognitive disorders, sleep quality.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее сложным аспектом клинического анализа сосудистых когнитивных нарушений является тот факт, что, с одной стороны, клинический синдром, схожий с болезнью Альцгеймера, может развиваться после инсульта, с другой – инсульт может возникнуть у пациента, уже страдающего болезнью Альцгеймера [8]. Данное положение отражено в наших предыдущих работах, посвященных гетерогенности постинсультных когнитивных нарушений, а также в недавних исследованиях других отечественных авторов [2–6]. Исходя из этого, актуальным является проведение исследования, направленного на выявление клинико-нейровизуализационных параллелей, которое позволило бы лучше понять патогенез и фенотип постинсультных когнитивных нарушений [8].

Цель исследования – оценить взаимосвязь между некоторыми показателями магнитно-резонансной морфометрии головно-

го мозга, неврологическим, когнитивным статусом и качеством сна у больных ишемическим инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 29 пациентов (10 мужчин и 19 женщин в возрасте от 48 до 76 лет), находящихся в остром периоде инсульта. Средний возраст составил $58,6 \pm 8,1$ г. Стандартизация оценки неврологического статуса выполнялась с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS) на 4–7-й день заболевания.

Всем пациентам проводилось нейропсихологическое обследование на 3–4-й неделях инсульта с применением следующих тестов: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобных тестов (FAB), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест рисования часов (ТРЧ), тест «5 слов» (ТПС), таблицы Шульте (ТШ) и тест на категориальную вер-

бальную беглость (ВБ). Качество сна оценивалось при помощи Питтсбургского опросника для определения индекса качества сна (PSQI).

Пациентам проводилось магнитно-резонансное исследование головного мозга на томографе марки General Electric, Optima 450w, напряженностью магнитного поля 1,5 Т, с использованием стандартных импульсных последовательностей T2W, T1W в корональной, аксиальной и сагиттальной проекциях, а также последовательности высокого разрешения сильно взвешенной по T1 – Ax 3D T1 FSPGR BRAVO (256x256, Slice thickness 1.2mm, NEX1, FOV24.0, FA 12). Постпроцессинговая обработка (вычисление объемных показателей) осуществлялась на рабочей станции Advantage Workstation 4.6 с использованием программного пакета приложений Volume Share 5. Исследовались следующие МР-морфометрические показатели: объем головного мозга (V_m), объем желудочковой системы головного мозга (V_j), отношение объема головного мозга к объему желудочков (V_m/V_j), площадь лейкоареоза (S_l), площадь очага инфаркта (S_o) и объем гиппокампов (V_p).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U -критерия Манна–Уитни; дисперсионный анализ – с использованием F -критерия Фишера; корреляционный анализ изученных показателей – с применением непараметрического метода Спирмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

11 пациентов (38%) имели среднее специальное, 8 (28%) – полное среднее, 5 (17%) – высшее и 5 (17%) – неполное среднее образование. 23 человека (79%) перенесли первый, 6 (21%) – повторный инсульт.

В целом по группе степень неврологического дефицита на момент обследования варьировалась от 0 до 5 баллов и в среднем составила: Me (27%; 75%)=1 (0,5; 2) балл.

Психометрическая оценка когнитивной сферы при помощи MMSE показала следующие результаты: когнитивная дисфункция (25–27 баллов) была выявлена у 8 пациентов (28%), выраженные когнитивные нарушения (24 балла и меньше) – у 2 (6%), тогда как нормальный результат теста был получен у 19 больных (66%).

Снижение регуляторных функций в виде низкого балла FAB (15 баллов и менее) отмечалось у 7 пациентов (24%), при этом достигая выраженной степени (11 баллов и меньше) у 2 человек (6%). У 20 (70%) регуляторных когнитивных нарушений не наблюдалось.

Изменение семантического кодирования запоминаемой информации проявлялось в снижении результата отсроченного воспроизведения теста «5 слов» менее 5 баллов и было выявлено у 14 пациентов (48%).

Взаимосвязи между МР-морфометрическими показателями, результатами когнитивных тестов и качеством сна представлены в таблице.

В целом на основании приведенных результатов можно заключить, что МР-морфометрическими показателями, связанными с глобальным когнитивным статусом (MMSE, MoCA), а также с состоянием большинства познавательных сфер, являются V_j и V_m/V_j . Указанные данные ассоциированы преимущественно с результатами тестов, отражающих состояние регуляторно-динамического и зрительно-пространственного доменов, тогда как ассоциаций с мнестическими функциями не наблюдается.

Площадь ишемического очага также является чрезвычайно информативным морфометрическим показателем. Следует заметить, что в анализ включалась как площадь острого, так и «несвежего» ишемического

Корреляционный анализ морфометрических, когнитивных показателей и качества сна

Характеристики обследуемой группы	Морфометрические показатели						Степень атрофии
	So	Sl	Vm	Vж	Vм/Vж	Vr	
Возраст	US	$r=0,43$; $p=0,017$	US	US	US	US	US
Образование	US	$r=-0,49$; $p=0,029$	US	$r=-0,45$; $p=0,04$	$r=-0,45$; $p=0,04$	US	US
NIHSS	$r=0,50$; $p=0,036$	US	US	$r=0,57$; $p=0,004$	$r=0,57$; $p=0,004$	US	US
MMSE	$r=-0,59$; $p=0,01$	US	US	$r=-0,65$; $p=0,0006$	$r=-0,70$; $p=0,0001$	US	US
Кратковременная память	US	US	US	$r=-0,55$; $p=0,006$	$r=-0,57$; $p=0,004$	US	US
Копирование	$r=-0,62$; $p=0,01$	$r=-0,53$; $p=0,01$	US	$r=-0,69$; $p=0,0002$	$r=-0,69$; $p=0,0002$	$r=0,41$; $p=0,037$	US
FAB	$r=-0,52$; $p=0,026$	US	US	$r=-0,64$; $p=0,0007$	$r=-0,64$; $p=0,0007$	$r=0,39$; $p=0,048$	US
MoCA	$r=-0,59$; $p=0,01$	US	US	$r=-0,69$; $p=0,0002$	$r=-0,71$; $p=0,0001$	$r=0,45$; $p=0,022$	US
Зрительно-пространственные и исполнительные функции	$r=-0,59$; $p=0,01$	US	US	$r=-0,61$; $p=0,001$	$r=-0,61$; $p=0,001$	US	US
Внимание	US	US	$r=0,42$; $p=0,039$	$r=-0,44$; $p=0,03$	$r=-0,54$; $p=0,006$	US	US
Речь	US	US	$r=0,42$; $p=0,039$	$r=-0,68$; $p=0,0003$	$r=-0,72$; $p=0,0001$	US	US
Эффективность категориальной подсказки	US	$r=0,46$; $p=0,032$	US	US	US	US	US
Эффективность подсказки множественным выбором	US	US	US	US	US	US	US
Общий балл ТПС после предъявления подсказок	US	US	US	US	US	US	US
ТПС	US	US	US	US	US	US	$r=-0,39$; $p=0,044$
ТРЧ	$r=-0,59$; $p=0,01$	US	US	$r=-0,67$; $p=0,0003$	$r=-0,71$; $p=0,0001$	US	US
ТШ	$r=-0,59$; $p=0,01$	US	US	$r=0,63$; $p=0,001$	$r=0,63$; $p=0,001$	$r=-0,45$; $p=0,02$	US
СВБ	US	US	US	$r=-0,36$; $p=0,047$	US	US	US
PSQI	$r=-0,52$; $p=0,042$	US	US	US	US	US	$r=0,53$; $p=0,011$
C1 – субъективное качество сна	$r=-0,59$; $p=0,02$	US	$r=0,50$; $p=0,02$	US	US	US	$r=0,44$; $p=0,042$
C3 – продолжительность сна	US	$r=-0,58$; $p=0,009$	US	US	US	US	US
C5 – нарушение сна	$r=-0,53$; $p=0,04$	US	US	US	US	US	$r=0,44$; $p=0,042$
C6 – использование снотворных	$r=-0,62$; $p=0,014$	$r=-0,50$; $p=0,028$	US	US	US	US	$r=0,48$; $p=0,025$

Примечание: NIHSS – шкала инсульта национального института здоровья, MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций, FAB – батарея лобных тестов, PSQI – Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна, ТПС – тест пяти слов, ТРЧ – тест рисования часов, СВБ – семантическая вербальная беглость, ТШ – таблицы Шульце.

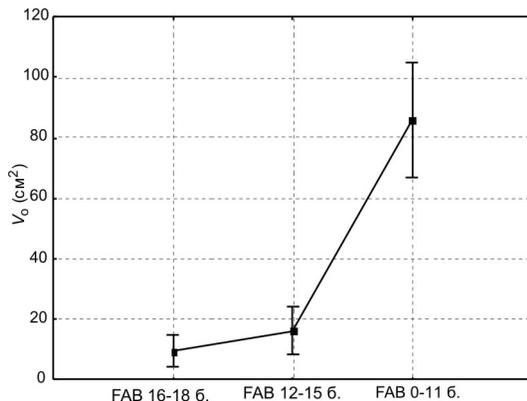


Рис. 1. Выраженность регуляторных нарушений по результатам FAB в зависимости от площади ишемического очага. По оси абсцисс – площадь ишемического очага (см²). По оси ординат – результат FAB

очага. Отмечалась взаимосвязь данного показателя со степенью неврологического дефицита, глобальным когнитивным статусом, регуляторно-динамическим и зрительно-пространственным доменами. На рис. 1 представлены различия в выраженности регуляторных нарушений по результатам FAB в зависимости от величины V_o ($F=33,8$; $p=0,014$; ANOVA).

Как следует из рис. 3, грубые регуляторные нарушения по данным FAB ассоциированы с ишемическим очагом размером более 80 см². Различия в площади очага у пациентов с нормальными исполнительными функциями и регуляторной дисфункцией составили около 4 см², что подразумевает наличие влияния и других факторов на состояние регуляторной сферы.

В отношении влияния на состояние регуляторно-динамической сферы отмечается сходство между морфометрическими показателями $V_{ж}$, $V_{м}/V_{ж}$ и V_o , что указывает на патогенетическое единство сосудистого церебрального процесса, этапом течения которого является инсульт. Кроме того, размер ишемического очага был ассоциирован с качеством сна, а именно с компонентами «субъек-

тивное качество сна», «нарушение сна» и «использование снотворных».

При анализе значимости площади лейкоареоза было выявлено, что считающийся субстратом сосудистых когнитивных нарушений показатель $V_{л}$ не только не был четко ассоциирован с доменной принадлежностью познавательного дефицита, но и вовсе не был связан с интегральным когнитивным статусом.

Неординарные результаты были получены в отношении показателя V_r . Не обнаружилось четкой связи между объемом гиппокампов и возрастом больных, что требует дальнейшего анализа. При этом объем гиппокампов был взаимосвязан с глобальным когнитивным статусом и состоянием регуляторно-динамического домена (рис. 2), но не был ассоциирован с мнестическими показателями.

Указанные данные представляются чрезвычайно интересными и требуют дальнейшего анализа. Можно предположить, что, с одной стороны, часто наблюдаемая при инсульте мнестическая дисфункция не всегда является результатом структурных изменений в гиппокампах, с другой стороны, атрофия гиппокампа может быть проявлением ведущего цереброваскулярного процесса, что значительно меняет взгляд на патогенез постинсультных когнитивных нарушений.

Была выполнена ориентировочная квалификация когнитивных нарушений, основываясь на принципах, рассмотренных в работе [4], с некоторыми изменениями. У 11 (38%) пациентов из 29 по результатам FAB и ТПС когнитивных нарушений не выявлено. У 4 (14%) диагностированы дизрегуляторные, у 8 (27%) – дисмнестические и у 6 (21%) – смешанные когнитивные нарушения. Больные, имеющие дизрегуляторные когнитивные нарушения, характеризовались наибольшим объемом желудочковой системы, в меньшей степени внутренняя гидроцефалия была характерна для больных со смешанными ког-

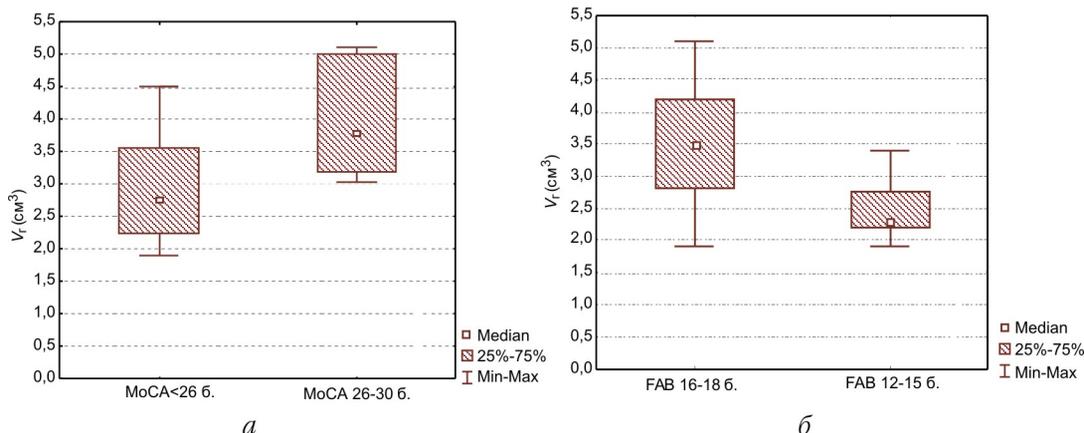


Рис. 2. Различия глобального когнитивного статуса по данным MoCA (а) и выраженности регуляторных нарушений по результатам FAB (б) в зависимости от объема гиппокампов. По оси абсцисс – объем гиппокампов (см³). По оси ординат – результат MoCA

нитивными нарушениями. Объем желудочковой системы пациентов с дисмнестическими когнитивными нарушениями не отличался от данного показателями у больных с нормальным когнитивным статусом ($F=5,92; p=0,004; ANOVA$) (рис. 3).

Кроме того, пациенты, у которых отмечались дизрегуляторные когнитивные нарушения, характеризовались меньшим объемом гиппокампов по сравнению с больными с нормальным когнитивным статусом ($p=0,03$).

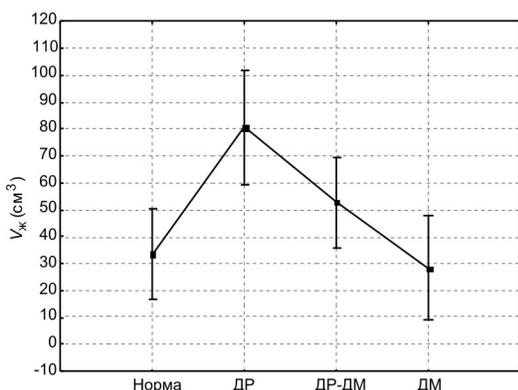


Рис. 3. Взаимосвязь между объемом желудочковой системы головного мозга и типом когнитивных нарушений. По оси абсцисс – объем желудочковой системы (см³). По оси ординат – типы когнитивных нарушений: ДР – дизрегуляторные, ДР-ДМ – дизрегуляторно-дисмнестические, ДМ – дисмнестические

Выводы

Определение некоторых показателей МР-морфометрии головного мозга представляется информативным в отношении диагностики и уточнения патогенеза постинсультных когнитивных и сомнологических нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Среди изученных показателей особый интерес представляет объем желудочковой системы головного мозга и отношение данного показателя к объему головного мозга, что связано как с глобальным когнитивным статусом, так и с состоянием большинства познавательных сфер, преимущественно регуляторно-динамического и зрительно-пространственного доменов, поражение которых при инсульте наблюдается наиболее часто [2, 3]. Пациенты с дизрегуляторным типом постинсультных когнитивных нарушений характеризуются наибольшим объемом желудочков мозга, в отличие от больных с дисмнестическим вариантом, у которых данный показатель значительно меньше. Размер ишемического очага отражает как состояние познавательной деятельности в целом, так и ее исполнительную составляющую. Исходя из выявленных нейровизуализационно-клинических ассо-

циаций, указанные показатели преимущественно характеризуют течение церебрального сосудистого процесса. Размер очага связан также с качеством сна, которое часто снижено в остром периоде инсульта [4], при этом меньший очаг ассоциирован с более низким качеством сна. По данным выполненного нами исследования размер зоны лейкоареоза не является значимым в диагностике постинсультных когнитивных нарушений. Особенно интересными представляются данные морфометрии гиппокампов, объем которых не был связан с показателями памяти, но был ассоциирован с глобальным когнитивным статусом и состоянием регуляторно-динамического домена. Полученные данные согласуются с результатом исследования [10], которое показало, что у пациентов, перенесших инсульт, имеются более выраженные нарушения памяти в сравнении с теми, у которых инсульт не развился. Изменения объема гиппокампов при МРТ-исследовании могут отражать как сосудистую, так и нейродегенеративную патологию [7, 9], что возможно достоверно установить лишь при аутопсии [11]. Исходя из этого, целесообразным представляется разработка комплекса МР-морфометрических показателей, который мог бы служить инструментом в дифференциальной диагностике постинсультных нейродегенеративных и сосудистых когнитивных нарушений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А., Кравцова Т.Ю.* Клинические особенности разных подтипов инсульта у лиц трудоспособного возраста. Пермский медицинский журнал 2011; 28 (4): 17–20.
2. *Кулеш А.А., Шестаков В.В.* Гетерогенность когнитивных нарушений в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2012; 112 (8) 2: 31–34.
3. *Кулеш А.А., Шестаков В.В.* Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2013; 113 (7): 24–28.
4. *Кулеш А.А., Лапаева Т.В., Шестаков В.В.* Качество сна и когнитивный статус в остром периоде инсульта у больных с минимальным двигательным дефицитом. Пермский медицинский журнал 2013; 30 (6): 14–19.
5. *Манташова А.М.* Сравнительная клинико-нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными когнитивными нарушениями, находящихся на различных стадиях познавательного дефицита. Пермский медицинский журнал 2013; 30 (3): 30–36.
6. *Манташова А.М., Черкасова В.Г.* Умеренные когнитивные расстройства: возможности дифференциальной диагностики в условиях специализированного приема. Здоровье семьи – 21 век 2013; 4 (4): 9.
7. *Cordoliani-Mackowiak M.A., Hñnon H., Pruvot J.P.* Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy. Arch. Neurol. 2003; 60: 585–590.
8. *Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E.* Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42 (9): 2672–713.
9. *Jagust W.J., Zheng L., Harvey D.J.* Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. Ann. Neurol. 2008; 63: 72–80.
10. *Wang Q., Benjamin D.C., Ebhtholt A.* Long-term rate of change in memory functioning before and after stroke onset. Stroke 2012; 43 (10): 2561–2566.
11. *Zarow C., Sitzer T.E., Chui H.C.* Understanding hippocampal sclerosis in the elderly: epidemiology, characterization, and diagnostic issues. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2008; 8: 363–370.

Материал поступил в редакцию 20.03.2014