КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АСИМПТОМНЫХ ИНФАРКТОВ
ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ИХ СВЯЗЬ
С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Рустам Рашидович Жетишев¹, Павел Рудольфович Камчатнов¹,
Наталья Александровна Михайлова², Роман Александрович Иващенко²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: pavkam7@gmail.com,
²Городская клиническая больница № 12, 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26

Реферат. Изучались факторы риска развития асимптомных инфарктов головного мозга и их влияние на состояние когнитивных функций у 124 пациентов в возрасте от 50 до 85 лет. У 16 из 63 больных с асимптомным инфарктом головного мозга имелись множественные его очаги, у 61 больного с хронической ишемией головного мозга не было перенесенных инсультов и транзиторных ишемических атак по анамнезу и результатам нейровизуализационного обследования. Результаты нейропсихологического тестирования показали, что состояние когнитивных функций оказалось хуже у больных с асимптомными инфарктами. Полученные данные подтверждают негативное влияние асимптомных инфарктов на состояние когнитивных функций и прогрессирование хронической ишемии мозга.

Ключевые слова: асимптомный инсульт, когнитивный дефицит, цереброваскулярные заболевания, микроангиопатия головного мозга.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SILENT CEREBRAL
INFARCTIONS IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR
DISEASE AND THEIR CONNECTION
WITH COGNITIVE DECLINE

Rustam R. Zhetishev¹, Pavel R. Kamchatnov¹,
Natalya A. Mihailova², Roman A. Ivashchenko²

¹Pirogov Russian National Research Medical University,
117997, Moscow, Ostrovityanov str., 1,
e-mail: pavkam7@gmail.com; ²Clinical city hospital 12,
115516, Moscow, Bakinskaya street, 26.

Risk factors of cerebral silent infarctions and their influence on state of cognitive functions have been studied in 124 patients, aged 50 -85. In 16 among 63 patients with cerebral silent infarctions there were multiple foci; in 61 patients with chronic cerebral ischemia there were no insults and transitory ischemic attacks in the medical history and data of neurovisualization examination. Neuropsychological test results showed that state of cognitive functions was worse in patients with silent infarctions. The obtained data confirm a negative influence of silent infarctions on cognitive functions' state and increase the risk of progressing chronic cerebral ischemia.

Key words: silent insult, cognitive deficit, cerebrovascular diseases, microangiopathy of brain.

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из наиболее сложных и социально значимых проблем в современной неврологии, что определяется их широкой распространенностью, постоянной тенденцией к росту заболеваемости, высокой смертностью и тяжелой инвалидизацией больных [1, 3]. Несмотря на то что в ряде экономически развитых стран мира (Северная Америка, государства Евросоюза) наблюдается некоторая стабилизация заболеваемости инсультом и связанной с ним летальности, общая мировая тенденция характеризуется ростом числа пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения, в первую очередь, за счет развивающихся стран и постарения населения в целом [8]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется 450 тысяч случаев инсульта, при этом смертность составляет 41 случай на 100 тысяч населения [2].

В настоящее время все более пристальное внимание уделяется так называемому асимптомному инфаркту (АИ) головного мозга, который клинически не проявляется развитием неврологического дефицита и выявляется только при КТ или МРТ головного мозга или при секционном исследовании [12, 15]. Такое внимание обусловлено как предполагаемой высокой предикторной ценностью АИ по отношению к симптомным инсультам, так и взаимосвязью АИ с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и процессом нейродегенерации [5, 20]. По современным данным, распространенность АИ составляет от 5-8% среди лиц в возрасте 45–50 лет до 20% в возрасте старше 50 лет [11]. Результаты ряда

исследований свидетельствуют о том, что число выявляемых АИ в 5–10 раз превышает количество обнаруженных симптомных инсультов [12]. Несмотря на то что АИ не проявляется острым возникновением очагового неврологического дефицита, несомненно его влияние на прогрессирование цереброваскулярной патологии, в частности на развитие когнитивных нарушений и сосудистой деменции [18].

Целью настоящего исследования являлось изучение факторов риска развития АИ и их роль в формировании когнитивных нарушений.

Для МРТ головного мозга использовался аппарат Philips achieve 1,5T. Критериями АИ являлись наличие на МРТ гиперинтенсивных в T2 режиме очагов диаметром более 3 мм с соответствующими T1 гипоинтенсивными зонами [19]. Проводился полуколичественный анализ МРТ с оценкой следующих показателей: наличие и локализация очагов АИ, индекс передних рогов, индекс тел желудочков, выраженность лейкоареоза [14, 17].

Когнитивные функции оценивали с помощью комплекса нейропсихологических тестов (краткая

Таблица 1

Результаты нейровизуализационных обследований больных (в баллах)

Группы	Индекс передних рогов	Индекс тел желудочков	Выраженность лейкоареоза
1-я	26,8±1,7	26,7±1,7	3,7±0,7
2-я	23,6±1,8	23,1±1,7	2,6±0,9
Подгруппа 1а	27,3±1,8	27,4±1,9	3,9±0,8

Набор пациентов осуществлялся на базе неврологических отделений 12-й ГКБ г. Москвы. В исследовании принимали участие 124 пациента в возрасте от 50 до 85 лет (в среднем 66,7±8,5 года). Первую группу составляли 63 пациента с АИ, выявленными по данным КТ или МРТ головного мозга (35 женщин, 28 мужчин; средний возраст – 67,5±2,28 года); у 16 из них (подгруппа 1а) имелись множественные очаги АИ (9 женщин, 7 мужчин; средний возраст – 67,9±2,5 года); 2-ю группу – 61 больной с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) без перенесенных инсультов и транзиторных ишемических атак по анамнестическим сведениям и результатам нейровизуализационного обследования (39 женщин, 22 мужчин; средний возраст – 65,3±1,58 года).

Критерии включения в исследование: инструментально (КТ/МРТ) подтвержденное наличие очага АИ; отсутствие по анамнестическим данным перенесенных ОНМК и транзиторных ишемических атак; возраст от 50 до 85 лет. Критерии исключения: геморрагический или неустановленный характер инсульта; наличие некурабельных онкологических заболеваний любой локализации; терминальные стадии органной почечной, печеночной, дыхательной недостаточности; выраженная деменция.

шкала оценки психических функций – MMSE; Монреальская шкала оценки когнитивных функций – MoCa; тест заучивания 10 слов; батарея лобной дисфункции; тест рисования часов; проба Шульте, оценка зрительной памяти).

Для обработки результатов применяли статистическую программу IBM SPSS Statistics 19 (параметры, имеющие нормальное распределение, приведены в виде $M \pm m$); за достоверные принимались различия при $p < 0,05$).

Средний возраст больных с АИ оказался равным 67,5±2,28 года у пациентов 1-й группы и 65,3±1,58 – 2-й ($p > 0,05$). Частота выявления АИ нарастала с возрастом. Так, у больных в возрасте от 50 до 65 лет этот показатель составлял 8,8%, в то время как в возрасте от 73 до 88 лет – 29,1% ($p < 0,05$). Кроме того, частота АИ оказалась несколько выше у женщин ($p > 0,05$). Большинство очагов АИ располагалось в базальных ганглиях и подкорковом белом веществе; у 3 пациентов – в стволе головного мозга. У 16 пациентов имелись множественные очаги АИ (более 3). Полученные сравнительные результаты анализа МРТ в обеих группах отображены в табл. 1. Достоверные различия между группами отсутствовали, хотя имелась тенденция к более выраженным атрофическим изменениям у пациентов с АИ, в том числе с множественными.

Таблица 2

Результаты нейропсихологических обследований больных

Группы	MMSE (баллы)	MoCa (баллы)	Тест запоминания 10 слов			Батарея лобной дисфункции (баллы)	Тест рисования часов (баллы)	Проба Шульце (с)	Оценка зрительной памяти
			1-е воспроизведение	3-е воспроизведение	Отсроченное воспроизведение				
1-я	24,3±3,3	20,3±4,7	4,0±1,7	6,1±2,0	4,2±2,8	12,9±3,9	7,2±1,9	83,3±8,4*	1,9±0,7*
2-я	25,7±2,7	23,7±3,9	4,6±1,4	6,5±1,8	4,7±2,1	14,9±3,6	8,3±2,1	66,5±7,4	3,2±0,9
Под-группа 1а	23,8±2,8	20,1±4,8	3,8±1,8	5,7±2,2	3,7±2,7	12,1±3,7	6,7±2,1	88,5±6,1*	1,8±1,1*

* Отличия достоверны при сравнении с данными 2-й группы ($p < 0,05$).

Полученные результаты нейропсихологического исследования представлены в табл. 2. При нейропсихологическом исследовании существенных отличий между 1 и 2-й группами больных по ряду параметров выявлено не было. Вместе с тем темп и качество интеллектуальной деятельности оказались несколько хуже у пациентов 1-й группы. Отличия приобретали достоверный характер для результатов выполнения пробы Шульце и исследования зрительной памяти. Кроме того, при наличии нескольких очагов АИ когнитивный дефицит был более выражен, чем при одиночном очаге АИ.

При анализе уровня АД оказалось, что существенные различия между группами отсутствовали, также не было достоверных отличий между уровнями гликемии, концентрацией холестерина в крови, индексом Кетле. Вместе с тем СД 2-го типа достоверно чаще встречался у пациентов 1-й группы – у 31,9%, а во 2-й группе у 14,2% ($p < 0,05$). У 64,2% пациентов 1-й группы имелась ИБС, из них 20,2% перенесли инфаркт миокарда, тогда как во 2-й группе ИБС была у 38,2% ($p < 0,05$) больных, и только у 16,1% из них – постинфарктный кардиосклероз. В 1-й группе достоверно чаще встречались больные с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий (18,5% и 6,9%; $p < 0,05$).

Было установлено, что наиболее частой локализацией очагов АИ были базальные ганглии, затем по убывающей подкорковое белое вещество, таламус, кора головного мозга, а также субтенториальные образования, такие как мозжечок и ствол головного мозга, т.е. в структурах, кровоснабжающихся мелкими пенетрирующими артериями [7]. Детальное патологоанатомическое исследование

по этой теме было проведено М. Fisher [9]. Он показал, что наиболее часто зоны асимптомных инфарктов образуются при окклюзии артерий диаметром 40–200 мкм. Поражение же артерий диаметром до 200–800 мкм чаще вызывает инсульты с развернутой неврологической картиной (симптомные инсульты). Таким образом, очевидно, что поражение небольших, чаще пенетрирующих артерий при микроангиопатии головного мозга (МГМ) является одной из ведущих причин лакунарных инфарктов, а следовательно, и АИ. Расстройства ауторегуляции мозгового кровообращения, измененная реактивность церебральных артерий также могут оказаться причиной развития как симптомных инсультов, так и АИ. При МРТ головного мозга выявляются следующие признаки МГМ: подкорковые инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества, кисты, расширенные периваскулярные пространства, очаги микрокровоизлияний и атрофия вещества головного мозга.

Результаты нейровизуализационного обследования наблюдавшихся больных позволяют предположить высокую вероятность развития АИ у пациентов с микроангиопатией головного мозга вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета. Верно и обратное: наличие и увеличение количества очагов АИ у больного позволяет предположить прогрессирование как цереброваскулярной патологии, так и нейродегенеративных заболеваний. [4, 16, 21].

Значительный интерес вызывают результаты нейропсихологического исследования (табл. 2). При сопоставлении данных основной и контрольной групп выявляется достоверное отрицательное влияние наличия очагов АИ на когни-

тивные функции. Этот вывод подтверждается результатами нескольких исследований [6, 11, 19], согласно которым наличие очагов АИ более чем в 2 раза повышает риск развития деменции, а также связано с худшим выполнением нейропсихологических тестов и, следовательно, со снижением когнитивных функций.

Таким образом, результаты завершенных на сегодняшний день исследований свидетельствуют о широкой распространенности АИ. Наличие АИ позволяет предположить прогрессирующее развитие как хронических, так и острых форм цереброваскулярной патологии, требующей своевременной коррекции [10, 13]. Ведение больного с АИ представляет собой серьезную клиническую проблему, и пациенты, перенесшие эпизод асимптомной острой церебральной ишемии, нуждаются в последующем во врачебном наблюдении и проведении мероприятий вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Церебральный инсульт: проблемы и решения // Вестник РГМУ. 2006. № 4 (51). С. 28–36.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт: приложение. 2003. № 8. С. 4–9.
4. Barber R., Scheltens P., Gholkar A. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999. Vol. 67. P. 66–72.
5. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study // Neurology. 2001. Vol. 57. P. 1222–1229.
6. Boss H., van den Berg-Vos R., Scheltens P., Weinstein H. Vascular cognitive impairment // Ned Tijdschr Geneesk. 2010. Vol. 154. P. A1907.
7. Das R., Seshadri S., Beiser A. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study // Stroke. 2008. Vol. 39. P. 2929–2935.
8. Feigin V., Forouzanfar, M., Krishnamurthi R., Mensah G., Sacco R. on behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // The Lancet. Vol. 383 (9913). P. 245–255.
9. Fisher M. Lacunar infarcts – a review // Cerebrovasc Dis. 1991. Vol. 1 P. 311–320.

10. Hasegawa Y., Yamaguchi T., Omae T. et al. Effects of perindopril-based blood pressure lowering and of patient characteristics on the progression of silent brain infarct: the Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) CT Substudy in Japan // Hypertens Res. 2004. Vol. 27(3). P. 147–156.

11. Kwon H., Kim B., Lee S. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people // Stroke. 2006. Vol. 37. P. 466–470.

12. Ritter M., Dittrich R., Ringelstein E. Silent brain infarcts // Nervenarzt. 2011. Vol. 82(8). P. 1043–1052.

13. Sato H., Koretsune Y., Fukunami M. et al. Aspirin attenuates the incidence of silent brain lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation // Circ J. 2004. Vol. 68(5). P. 410–416.

14. Scheltens P., Barkhof F., Leys D. et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging // J. Neurol Sci. 1993. Vol. 114. P. 7–12.

15. Skoog I., Nilsson L., Palmertz B. et al. A population-based study of dementia in 85-year-olds // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. P. 153–158.

16. Song I., Kim J., Kim Y. et al. Clinical significance of silent cerebral infarctions in patients with Alzheimer disease // Cogn Behav Neurol. 2007. Vol. 20(2). P. 93–98.

17. Van Swieten J., Hijdra A., Koudstaal P., van Gijn J. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990. Vol. 53. P. 1080–1083.

18. Vermeer S., Prins N., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 1215–1222.

19. Vermeer S., Longstreth W. Jr, Koudstaal P. Silent brain infarcts: a systematic review // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6. P. 611–619.

20. Wardlaw J., Smith E., Biessels. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // Lancet Neurol. 2013. Vol. 12(8). P. 822–838.

21. Zhefeng Q., Bokura H., Iijima K. The influences of silent cerebral infarction and hypertension on brain atrophy in normal adults // Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 2008. Vol. 45(2). P. 175–181.

REFERENCES

1. Gusev E.I., Skvortsova V. I. *Ishemiya golovnogo mozga*. Moscow: Meditsina, 2001. 328 p. (in Russian)
2. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. *Vestnik RGMU*. 2006. № 4 (51). pp. 28–36. (in Russian)
3. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't: prilozhenie*. 2003. № 8. pp. 4–9. (in Russian)
4. Barber R., Scheltens P., Gholkar A. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999. Vol. 67. pp. 66–72.

5. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology*. 2001. Vol. 57. pp. 1222–1229.
6. Boss H., van den Berg-Vos R., Scheltens P., Weinstein H. Vascular cognitive impairment. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2010. Vol. 154. pp. A1907.
7. Das R., Seshadri S., Beiser A. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke*. 2008. Vol. 39. pp. 2929–2935.
8. Feigin V., Forouzanfar, M., Krishnamurthi R., Mensah G., Sacco R. on behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. Vol. 383 (9913). pp. 245–255.
9. Fisher M. Lacunar infarcts – a review. *Cerebrovasc Dis*. 1991. Vol.1 pp. 311–320.
10. Hasegawa Y., Yamaguchi T., Omae T., Woodward M., Chalmers J. Effects of perindopril-based blood pressure lowering and of patient characteristics on the progression of silent brain infarct: the Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) CT Substudy in Japan. *Hypertens Res*. 2004. Vol. 27(3). pp. 147–156.
11. Kwon H., Kim B., Lee S. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke*. 2006. Vol. 37. pp. 466–470.
12. Ritter M., Dittrich R., Ringelstein E. Silent brain infarcts. *Nervenarzt*. 2011. Vol. 82(8). pp. 1043–1052.
13. Sato H., Koretsune Y., Fukunami M., Kodama K., Yamada Y., Fujii K., Kitagawa K., Hori M. Aspirin attenuates the incidence of silent brain lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J*. 2004. Vol. 68(5). pp. 410–416.
14. Scheltens P., Barkhof F., Leys D., Pruvo J., Nauta J., Vermersch P., Steinling M., Valk J. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J. Neurol Sci*. 1993. Vol. 114. pp. 7–12.
15. Skoog I., Nilsson L., Palmertz B., Andreasson L.-A., Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N. Engl J. Med*. 1993. Vol. 328. pp. 153–158.
16. Song I., Kim J., Kim Y., Eah K., Lee K. Clinical significance of silent cerebral infarctions in patients with Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*. 2007. Vol. 20(2). pp. 93–98.
17. Van Swieten J., Hijdra A., Koudstaal P., van Gijn J. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990. Vol. 53. pp. 1080–1083.
18. Vermeer S., Prins N., den Heijer T., Hofman A., Koudstaal P., Breteler M. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med*. 2003. Vol. 348. pp. 1215–1222.
19. Vermeer S., Longstreth W. Jr, Koudstaal P. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007. Vol. 6. pp. 611–619.
20. Wardlaw J., Smith E., Biessels. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013. Vol. 12(8). pp. 822–838.
21. Zhefeng Q., Bokura H., Iijima K. The influences of silent cerebral infarction and hypertension on brain atrophy in normal adults. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2008. Vol. 45(2). pp. 175–181.

Поступила 20.01.14.