

ВОЗНИКНОВЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОГНИТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (литературный обзор)

Тулаев Мирзохид Джалолович

*Кафедра неврологии Бухарского государственного медицинского
института имени Абу Али Ибн Сино*

Аннотация. Количественные и качественные характеристики когнитивных нарушений чрезвычайно важны в диагностической работе неврологов, терапевтов и врачей других специальностей. Как известно, не менее 90% площади коры головного мозга занимают так называемые вторичные и третичные корковые поля, первоочередной функцией которых является обеспечение познавательного процесса.

Ключевые слова. цереброваскулярная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, клиническая практика, когнитивные нарушения.

Нарушение высших мозговых функций - одно из наиболее частых и дезадаптирующих осложнений цереброваскулярных заболеваний. Когнитивные нарушения, особенно выраженные, могут приводить к значительным ограничениям в работе, социальнобытовой сфере, самообслуживании пациентов. Во всех случаях существенно снижается качество жизни не только самих пациентов, но и их ближайших родственников. Пациенты с когнитивной недостаточностью не способны в полной мере выполнять рекомендации врача по лечению основного сосудистого заболевания, приведшего к поражению головного мозга. У тех, кто перенес инсульт, снижается эффективность реабилитационных мероприятий. Именно поэтому когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях всегда ассоциированы с менее благоприятным прогнозом. Существенно возрастают материальные затраты семьи. Это связано с необходимостью осуществлять уход за больным.

Изучение микроциркуляторного русла головного мозга началось с W. Harvey и A. van Leeuwenhoek в 1628 и 1674 гг. соответственно [1]. В тот период доминировало представление о снабжении вещества головного мозга «конечными артериями» [2], а количественная оценка микроциркуляции головного мозга ограничивалась отсутствием соответствующих методик микроскопии [1]. Результаты изучения только скоростных показателей потока крови в сосудах головного мозга привели к выводу о постоянной циркуляции крови [3]. Термин «ауторегуляция» применительно к мозговому кровотоку был предложен N. A. Lassen в 1959 г [4]. История изучения ауторегуляции мозгового

кровотока начиналась с ее отрицания в соответствии с утверждением Монго-Kellie, суть которого состоит в том, что суммарный объем внутримозговой крови, цереброспинальной жидкости и внутричерепной крови является постоянным, и снижение одного из них приводит к повышению других двух [5]. Несмотря на это, А. И. Остроумов в 1876 г. описал реакцию мышечной оболочки артерий на повышение внутрисосудистого давления [6]. Классическая теория Старлинга [7] легла в основу гипотезы капиллярного кровотока, согласно которой между объемом жидкости, фильтрующейся в артериальном конце капилляра, и объемом жидкости, реабсорбируемой в венозном конце (и удаляемой лимфатическими сосудами), в норме существует динамическое равновесие. Представление о периферическом сосудистом сопротивлении Н. Д. Green послужило доказательством необходимости количественной оценки тонуса периферических сосудов. Эти исследования легли в основу модели, согласно которой кровоток регулируется калибром артериол, объем кровотока в органах определяется венулами и венами, а распределение кровотока в капиллярах происходит в соответствии с метаболическими потребностями мозга [1].

В экспериментах на животных были получены данные об изменениях скорости потока крови в сосудах мозга при манипуляциях на шейном симпатическом нерве. Н. S. Forbes (1938) и другими авторами была установлена роль АД, осмотического давления, холиноподобных веществ, уровня адреналина и CO₂ [2]. Исследования микроциркуляции головного мозга проводились введением красящих агентов в сонные артерии животных с оценкой времени их появления в сетчатке глаза [8]. Дальнейшие изучения *in vivo* потребовали микроскопической технологии, которая впервые была использована на головном мозге Н. Florey и описана М. Fog [9]. Оценка состояния диаметра сосудов осуществлялась фотометрическим сканированием [1]. Первые опытные данные о характере кровотока в поверхностных сосудах мозга были получены с помощью методики «прозрачного черепа» [6]. Широко применялась микроэлектродная техника измерения локального мозгового кровотока [10], а также электроплетизмографический метод, термоэлектрический метод и методики с внутрисосудистыми тензорезисторными датчиками. Регистрация кровенаполнения мозговых сосудов на основе импеданса получила развитие в виде рео-энцефалографии и реоплетизмографии [11].

В сороковых годах прошлого века S. S. Kety и C. F. Schmidt представили методику количественного определения скорости мозгового кровотока [11, 12] с использованием газов крови в качестве индикаторов. В дальнейшем методики получили распространение в различных модификациях и послужили толчком для развития методик на основе насыщения мозговой ткани диффундирующими

индикаторами [13]. Метод Kety - Schmidt явился в последующем референсным для измерения мозгового кровотока [14]. Метод оценки скорости кровотока по принципу Kety - Schmidt с диффундирующим радиоактивным индикатором krypton был внедрен В. М. Lewis [15]. J. R. Rees (1970) установил различие скорости кровотока в сером и белом веществе [16]. Н. I. Glass и А. М. Harper разработали методику измерения клиренса ксенона [17, 18]. Неинвазивные методики, основанные на ингаляции радиоактивных инертных газов, получили широкое распространение при исследовании мозгового кровотока [16].

Следующим этапом стал переход к недиффундирующим контрастным агентам [6, 16]. Теоретическую основу метода вымывания индикатора подготовил К. L. Zierler [19]. Он установил, что среднее время прохождения индикатора через ткань представляет соотношение площади зоны под кривой (А) и ее первого пика (Н), то есть $t = A/H$ в минуту [20]. В работе R Meier и К. L. Zierler [21] приводится математическое обоснование теории дилуции индикатора и демонстрируется, что среднее время транзита представляет собой отношение объема крови к скорости кровотока. Согласно принципу центрального объема, который является общим для всех методов оценки тканевой перфузии, эти параметры связаны соотношением CBV (церебральный объем крови; cerebral blood volume) = CBF (церебральный кровоток; cerebral blood flow) \times MTT (среднее время прохождения; mean transit time). На основании работ К. L. Zierler сформировалось направление исследования скоростных показателей кровотока в головном мозге по динамике плотности недиффундирующих рентгеноконтрастных индикаторов. Большой вклад внес S. K. Nilal [2], разработавший методику рентгеновской денситометрии для вычисления скорости кровотока в артериях. N. A. Lassen достаточно полно на тот момент представил обзор методик оценки мозгового кровотока в обзоре [3].

Непродолжительное время количественная оценка мозгового кровотока основывалась на рентгеновской видеоденситометрии [4]. Первое использование видеоденситометрии для оценки кровотока осуществлялось с применением аналоговых денситометров. Также применялась методика флуоресцентного возбуждения [5].

Актуальные методы исследования тканевой и клеточной перфузии головного мозга. Физические принципы, преимущества и недостатки

Новый виток развития методик, основанных на принципе первого прохождения контрастного вещества, стал возможным после внедрения в клиническую практику рентгеновской перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) [26]. L. Axel (1980) исследовал теории дилуции индикатора на основе

принципа центрального объема и разработал методику оценки тканевой перфузии головного мозга методом динамической ПКТ [7]. Последняя представляет собой серию изображений, полученных во время прохождения болюса контрастного агента через мозговую ткань [8].

При ПКТ после внутривенной инъекции контрастного средства происходит его распространение по венозной, а далее по артериальной сети, в результате чего наблюдается увеличение рентгеновской плотности на КТ-срезах. Усиление КТ-плотности после введения контраста можно разделить на две фазы на основе его распределения: внутрисосудистую и внесосудистую. На начальном этапе после инъекции контрастного вещества повышение плотности связано с наличием контраста в пределах сосудистого русла. В ходе второго этапа, когда контраст проходит через базальные мембраны капилляров, отмечается повышение плотности как от сосудов, так и от экстра- васкулярных тканей. Таким образом, на первом этапе повышение денситометрических показателей определяется уровнем системного и регионального кровотока, а на втором этапе повышение зависит от объема крови и проницаемости капилляров. При получении серии быстрой последовательности изображений в выбранной области можно измерить время «вымывания» контраста из ткани после его внутривенного введения. Количественные показатели перфузии вычисляются с помощью методов математического моделирования, которые используют денситометрические показатели нативной ткани и сосудистой системы.

Два наиболее часто используемых аналитических метода для количественного вычисления параметров перфузии из динамической серии срезов являются: анализ отсеков и метод обратной свертки. Оба метода требуют получения данных между «артериальным входом» контрастного препарата и его «вымыванием» для оценки васкуляризации ткани [9].

Анализ отсеков - это техника математического моделирования, основанная на сравнении одной или двух частей объема. Первая модель используется для оценки тканевой перфузии с наличием контрастного препарата только в сосудистом русле. Данная модель основана на принципе Фика [3] и вычисляет показатели тканевой перфузии на основе принципа сохранения масс. Показатели перфузии вычисляются из максимального наклона (тангенс угла наклона кривой в определенной точке) или высоты пика кривой концентрации контрастного препарата от времени. Вторая модель используется для оценки проницаемости капилляров и вычисления объема крови. Эта модель предполагает, что помимо внутрисосудистого пространства имеются дополнительные области накопления контрастного вещества, вычисления происходят с помощью метода, называемого анализом Patlak. Этот метод вычисляет количественные показатели прохождения маркера из внутрисосудистого пространства в окружающие ткани

[1].

Метод обратной свертки основан на использовании кривых плотность - время для расчета импульсной функции остатка для ткани. Построение кривых возможно при условии линейной зависимости плотности ткани от концентрации контрастного препарата во входящей артерии при постоянном кровотоке. После коррекции потока высота кривой показывает величину перфузии ткани, а площадь под этой кривой показывает относительный объем крови. Для оценки проницаемости капилляров используется расширенная модель обратной свертки [11].

Оба метода в целом эквивалентны, но различаются с точки зрения теоретических предположений восприимчивости к шуму и движению, из-за чего для анализа кровотока органов со сложной системой васкуляризации предпочтителен метод анализа отсеков [12]. Для достоверного вычисления и правильной интерпретации показателей перфузии должны быть соблюдены некоторые условия: быстрое введение контрастного препарата с высоким содержанием йода - болюс, неподвижность пациента во время исследования [13], знание специфики сканирующего устройства.

Учитывая единый принцип вычисления параметров тканевого кровотока, все методы исследования предоставляют сопоставимую информацию:

- **CBV** - общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани. Это понятие включает кровь как в капиллярах, так и в более крупных сосудах - артериях, артериолах, венах и венах. Данный показатель измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г); **CBV** является функциональным параметром, отражающим механизмы ауторегуляции - изменение диаметра сосудов;

- **CBF** - скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени. **CBF** измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100 г ' мин.); является наиболее значимым показателем перфузии головного мозга. Стабильность показателя **CBF** поддерживается механизмами ауторегуляции, проявляющихся в изменении диаметра церебральных сосудов в зависимости от уровня системного артериального давления. Так на пределе механизмов ауторегуляции при патологическом изменении АД показатель **CBF** может снижаться [4];

- **MTT** - среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани, измеряется в секундах (с). Данный показатель имеет ограниченную специфичность, так как его удлинение может быть обусловлено значимыми стенозами магистральных артерий шеи и головы, а также вазоспазмом [4].

Помимо **CBF**, **CBV** и **MTT**, может также вычисляться время до достижения

пиковой концентрации контрастного вещества (time to peak, ТТР). ТТР - это комплексный показатель, состоящий из двух частей: времени поступления контрастного вещества из локтевой вены до мозга и от начала поступления этого вещества в мозг до максимальной его концентрации в исследуемых областях мозга. Первая составляющая прямо зависит от инотропной и хронотропной функций сердца. ТТР более чувствителен к изменениям активности левого полушария, чем правого.

Тканевой кровоток оценивается по картам, построенным для каждого из параметров, а также по их абсолютным и относительным [5] значениям в соответствующих областях головного мозга.

Измеряется региональное время транзита контрастного вещества и скорость кровотока через единицу сосудистого объема. После задержки за счет прохождения индикатора через легочный кровоток он достигает пика и резко снижается со вторым пиком меньшей амплитуды вследствие рециркуляции [6]. Программное обеспечение КТ-сканеров дает возможность получить кривые плотности контрастного вещества в зависимости от времени. Динамика плотности ткани после введения контраста находится в линейной зависимости от концентрации контрастного материала [7].

Значимый прорыв в диагностике нарушений микроциркуляции мозга при цереброваскулярной патологии был достигнут при внедрении во врачебную практику радионуклидных методов. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) представляет собой методику получения томографических изображений и количественных параметров регионального кровотока, в том числе скорости кровотока, метаболического уровня оксигенации и экстракции кислорода, а также жизнеспособности клеток, пролиферации и метаболической активности тканей. Изображения получаются при помощи биологических субстанций, меченых радиоизотопами, выделяющими позитроны [4]. Однако рутинное использование ПЭТ ограничено малым количеством томографов, стоимостью и сложностью процедуры [6].

Определенные гемодинамические характеристики могут быть получены методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), являющейся неинвазивной методикой оценки распределения радиофармпрепарата, отражающую региональную гемодинамику [15] с охватом всего объема головного мозга. Однако при этом ограничена возможность получения количественных данных [16].

Динамическая перфузионная магнитно-резонансная томография (ПМРТ) также позволяет получать сведения о CBF, CBV и MTT. В основе метода лежит изменение времени релаксации T1 или T2 во время первого прохождения

контрастного агента (обычно используются контрасты на основе гадолиния) через капиллярное русло. ПМРТ имеет перед ПКТ и преимущества (лучшее пространственное разрешение, отсутствие лучевой нагрузки) и недостатки (большее время сканирования, зависимость от артефактов движения, а также то, что параметры ПМРТ являются полу- количественными [16]).

Альтернативой методам оценки мозгового кровотока на основе контрастных технологий сегодня является метод бесконтрастной МР-перфузии - мечение артериальных спинов (arterial spin labeled - ASL), который не требует введения контрастного вещества, поскольку для создания болюса «меченой» артериальной крови применяется эндогенный маркер [47]. Данный метод был впервые предложен в начале 2010-х гг и с тех пор используется преимущественно в научно-исследовательской деятельности. Сигнал при ASL примерно пропорционален церебральному кровотоку (CBF), который значительно снижается в ядре ишемического инфаркта при поражении крупной артерии. Сохранение CBF часто обеспечивается движением крови по коллатеральным сосудам, что приводит к увеличению времени прибытия артериальной крови. Принципы ASL аналогичны принципам оценки CBF при проведении ПЭТ [18], поскольку оба метода принципиально основаны на использовании свободно диффундирующих радиоактивных индикаторов, что делает его методом оценки клеточной перфузии, как ПЭТ и ОФЭКТ, а не методом изучения тканевой микроциркуляции, как методики ПКТ и контрастной ПМРТ. Однако при проведении ПЭТ вводят радиоактивный индикатор, тогда как при выполнении ASL-методики в качестве индикатора выступает собственно кровь. При проведении ПЭТ период полураспада радиоактивного индикатора составляет приблизительно 2 мин, в то время как при ASL, когда потеря намагниченности жидкой крови происходит при силе магнитного поля 1,5Т (тесла), этот показатель составляет около 1,2 с. Однако при выполнении процедуры в условиях высоких значений магнитного поля (3,0Т и 7,0Т) он увеличивается приблизительно до 1,7 и 2,5 с соответственно, что сходно со временем продольной релаксации или T1 жидкой крови. Относительно быстрая потеря намагниченности «эндогенного индикатора» при проведении ASL дает возможность проводить повторные измерения в течение короткого периода времени (4-8 с), а также оценивать изменения CBF в ответ на неврологические или сосудистые тесты [19]. Однако, поскольку магнитное мечение пропадает в течение времени релаксации T1 крови (обычно в течение 1,2-1,8 с при силе магнитного поля, используемой в клинических условиях), сигнал ASL может неточно отражать CBF в ишемизированных, но жизнеспособных зонах (пенумбре) [15]. Тем не менее методика, учитывая абсолютную безопасность при отсутствии внешнего контрастирования, при внедрении в медицинскую

практику томографов с более высоким полем (на сегодняшний день здравоохранение обладает в основном томографами мощностью 1,5Т, реже - 3Т), вероятно, имеет серьезные шансы на клиническое применение в недалеком будущем.

Список литературы

1. Уринов М. Б., Тулаев М. Ж. Cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy and their features //журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 4.
2. Moskalenko Yu. E., Vajnshtejn G. B., Demchenko I. T. Vnu- tricherepnaya gemodinamika. Biofizicheskie aspekty. Leningrad; 1975. [In Russ].
3. Yusupov, Sharif Abror Ugli. "Ways to improve the effectiveness of orthodontic treatment in bukhara region to prevent the development of caries." Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS) 2.3 (2022): 457-464.
4. Kurguzov A.O. Significance of compliance and prevention of caries and orthodontic patients, current problems of experimental and clinical medicine - / Materials of the 76th international scientific and practical conference of young students and students. Volgograd, 2023. S. 229.
5. Shakovets N.V. Prevention of dental caries in children of early age //Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2024. [№. 1](#). S. 31-43.
6. Ахмедова Д. Б. Сурункали зўриқишдаги бош оғриғи ва мигренда олий нерв фаолияти бузилиши //журнал неврологии и нейрохирургических исследований.–2021.–№. SPECIAL. – Т. 1.
7. Bahodirovna A. D. Effect of Treatment Methods for Chronic Stress Headaches on Electroencephalographic Parameters //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – Т. 2. – №. 5. – С. 315-318.
8. Bahodirovna A. D. Tension headaches and psychovegetative disorders //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 27-29.
9. Ахмедова Д. Б. Бирламчи бош оғриқларини амбулатор шароитда ташхислашдаги хатоликлар //Неврология ва нейрохирургия тадқиқотлар журнали.-Тошкент. – 2020. – Т. 4. – №. 4. – С. 6-8.
10. Fozilov U. A. Diagnosis And Prevention Of Caries Development In Orthodontic Treatment //World Bulletin of Social Sciences. – 2021. – Т. 3. – №. 10. – С. 97-104.
11. Fozilov U. A. Prevention of caries development during orthodontic treatment //World Bulletin of Social Sciences. – 2021. – Т. 3. – №. 10. – С. 61-66.
12. Abdurazzakovich F. U. The Role and Importance of Obturators in the Optimization of the Treatment of Dental Caries //European Journal of Research Development and Sustainability. – 2021. – Т. 2. – №. 6. – С. 84-86.
13. Brusnitsyna E.V., Kantorovich A.Ya., Zakirov T.V. Rol fluoridsoderzhashchix zubnyx past v profilikate fissurnogo kariesa u detey //Stomatologiya. 2017. Т. 96. [№. 6-2](#). S. 51-52.
14. Inoyatov A.Sh. Rakhmatova D.S. Prevention of tooth decay and tooth decay. New day in medicine 3(27) 2024. 99 p.
15. Soloveva J.V., Adamchik A.A. Effectiveness of application of deep fluoridation and prevention of enamel caries // Kubansky nauchnyi meditsinskiy vestnik. 2023. Т. 25. [№. 2](#). S. 135-139.
16. Taudotf S., Berg R. M., Bailey D. M., Moller K. Cerebral blood flow and oxygen metabolism measured with the Kety-Schmidt method using nitrous oxide. Acta Anaesthesiol. Scand. 2009; 53 (2): 159-167.