

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

ДАМУЛИНА АННА ИГОРЕВНА

УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА: КЛИНИКО-
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор А.С. Кадыков

Научный консультант:

к.м.н. Р.Н. Коновалов

Москва- 2015

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Умеренные когнитивные расстройства.....	9
1.1.1 Умеренные когнитивные расстройства – терминология и развитие представлений об УКР.....	9
1.1.2 Эпидемиология умеренных когнитивных расстройств.....	12
1.1.3 Умеренные когнитивные расстройства сосудистого генеза.....	15
1.1.4 Постинсультные умеренные когнитивные расстройства.....	23
1.1.5 Умеренные когнитивные расстройства смешанного и нейродегенеративного генеза.....	29
1.2 Нейропсихологическое исследование в диагностике когнитивных нарушений.....	34
1.3 Воксель-ориентированная морфометрия в диагностике когнитивных нарушений.....	38
ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТЫМИ (ДЭ), СМЕШАННЫМИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ УКР.....	53
3.1 Результаты клинического обследования пациентов.....	53
3.2 Результаты нейропсихологического обследования пациентов с УКР.....	53
3.3 Сосудистые УКР. Корреляции шкал памяти с клиническими данными.....	62
3.4 Кластерный анализ полученных нейропсихологических данных.....	63

ГЛАВА 4 ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА.....	66
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....	75
5.1 МРТ характеристики пациентов. Оценка диффузных и очаговых изменений в режиме T2FLAIR.....	75
5.2 Нейровизуализационная оценка пациентов с применением метода воксель-ориентированной морфометрии.....	77
5.2.1 Сравнение общего объема серого вещества.....	77
5.2.2 ВОМ у пациентов с УКР.....	77
5.2.3 Морфометрия регионов интереса.....	82
5.2.3.1 Морфометрия регионов интереса у пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ).....	82
5.2.3.2 Морфометрия регионов интереса у пациентов с УКР смешанного генеза в сравнении с группой контроля.....	86
5.2.3.3 Морфометрия регионов интереса у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза в сравнении с группой УКР контроля.....	87
5.3 Оценка связи нейропсихологических и клинических данных со степенью изменения серого вещества у пациентов с УКР.....	89
5.4 Чувствительность и специфичность метода ВОМ в оценке умеренных когнитивных расстройств.....	95
5.4.1 ROC-анализ ВОМ у пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ).....	95
5.4.2 ROC-анализ ВОМ у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.....	102
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ.....	112
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

Список сокращений

КН – когнитивные нарушения

УКР – умеренные когнитивные расстройства

БА – болезнь Альцгеймера

ВОМ – воксель-ориентированная морфометрия

ООН – Организация Объединенных Наций

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

СД – сосудистая деменция

СКН – сосудистые когнитивные нарушения

ПД – постинсультная деменция

НМК – нарушение мозгового кровообращения

ВПФ – высшие психические функции

ИИ – ишемический инсульт

ЗМА – задняя мозговая артерия

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

БГ – болезнь Гентингтона

БП – болезнь Паркинсона

MoCa – монреальская шкала оценки когнитивных функций

MMSE - Краткая шкала оценки психического статуса

FAB - Батарея лобной дисфункции

HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии

КР – когнитивные расстройства

MPT – магнитно-резонансная томография

ЦНС – центральная нервная система

МАГ – магистральные артерии головы

ДСМАГ – дуплексное сканирование магистральных артерий головы

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

АСТ - аспаргинаминотрансфераза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

RW – реакция Вассермана

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

MNI – Montreal Neurological Institute template (стандартизированное стереотаксическое пространство Монреальского Неврологического Института)

ROC - Receiver Operator Characteristic (рабочая характеристика приемника)

АД – артериальное давление

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery (инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости)

ВП – вызванные потенциалы

MPR – multiplanar reconstruction (многоплоскостная реконструкция)

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные нарушения (КН) являются важнейшей медико-социальной проблемой, как в нашей стране, так и во всем мире, что связано с высокой распространенностью их в популяции, обусловленной постарением населения. В последнее время в неврологическую практику постепенно внедряется новый синдром – синдром умеренных когнитивных расстройств (УКР), к которому относят нарушения памяти и других высших функций у пожилых, выходящие за рамки “возрастной нормы”, но не достигающие степени деменции и не ведущие к социальной дезадаптации [Кадыков А.С., 2006]. В иностранной литературе данный термин носит название MCI (mild cognitive impairment). Этиология синдрома УКР, как и деменции, гетерогенна. Предположительно самой частой его причиной является болезнь Альцгеймера (БА), которая наиболее часто обуславливает КН в целом [Захаров В.В., 2012]. Вторую по частоте причину развития КН, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, составляют сосудистые поражения головного мозга. Заболеваемость сосудистой патологией мозга в России оценивается как 350-400 человек на 100 тыс. населения [Суслина З.А., Пирадов М.А., 2008]. Сосудистые УКР встречаются у 10 % лиц в возрасте от 70 до 90 лет и составляют примерно треть всех случаев когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции у пожилых [Geroldi C. et al., 2003].

Большую роль в диагностике этиологии КН сыграло внедрение в клиническую практику компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые в настоящее время используются в неврологии в качестве «золотого стандарта». Однако нет единого мнения о значении различных повреждений вещества мозга для развития УКР. С появлением новых методов нейровизуализации появилась возможность не только раннего выявления нарушения структуры головного мозга, но и изучения закономерностей формирования КН. Большинство полученных к настоящему

времени 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, – воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ).

Представляется актуальным изучение УКР, промежуточных по выраженности между возрастными изменениями когнитивных функций и деменцией. Информированность об УКР и использование методов нейровизуализации позволит качественно улучшить диагностику, уточнить прогноз КН различного генеза и определить возможности лечебно-реабилитационных мероприятий. При этом многие из факторов риска и течение самого заболевания могут быть скорректированы вовремя начатой терапией.

Цель исследования: с помощью методов нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии и воксель-ориентированной морфометрии) изучить значение патологических изменений головного мозга в развитии когнитивного дефицита, повысить точность диагностики и расширить представления о патогенезе когнитивных нарушений.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности нейропсихологического профиля у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами различного генеза.
2. Изучить локализацию и степень выраженности атрофических изменений головного мозга при умеренных когнитивных расстройствах различного генеза.

3. Оценить влияние церебральной атрофии на характер когнитивных расстройств. Изучить клинико-нейровизуализационные соотношения у больных с умеренными когнитивными расстройствами различного генеза.
4. Изучить влияние локализации инфаркта мозга на формирование когнитивного дефицита.

Научная новизна:

1. Впервые с помощью воксель-ориентированной морфометрии изучено влияние локализации и выраженности церебральной атрофии на характер умеренных когнитивных расстройств.
2. Впервые предложен метод дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств с помощью применения метода воксель-ориентированной морфометрии.
3. Изучены особенности нарушения высших мозговых функций при умеренных когнитивных расстройствах различного генеза.

Практическая значимость:

1. Проведение дифференциальной диагностики между умеренными когнитивными расстройствами сосудистого, нейродегенеративного и смешанного генеза на ранних стадиях заболевания позволяет оптимизировать терапию.
2. Проведение воксель-ориентированной морфометрии в сочетании с нейропсихологическим исследованием пациентов делает возможным уже на додементном периоде заболевания уточнить генез умеренных когнитивных расстройств и таким образом прогнозировать дальнейшее развитие болезни.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Проведение комплексного нейропсихологического исследования позволяет уточнить генез умеренных когнитивных расстройств. Для пациентов с когнитивными нарушениями при дисциркуляторной энцефалопатии характерно нарушение нейродинамики психических процессов и в меньшей степени снижение памяти, с когнитивными расстройствами нейродегенеративного генеза - преобладание нарушений кратковременной памяти, с когнитивными нарушениями смешанного генеза - сочетание в равной степени лобной дисфункции, снижения памяти и нарушения зрительно-пространственной функции.
2. Развитие когнитивного дефицита у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией наряду с поражением белого вещества связано с уменьшением серого вещества лобных и теменных областей и отделов премоторной коры. Для пациентов со смешанным характером когнитивных нарушений характерно уменьшение объемов серого вещества в височных и лобных долях. Для пациентов с нейродегенеративными умеренными когнитивными расстройствами характерно уменьшение гиппокампов и миндалевидных тел.
3. С помощью метода воксель-ориентированной морфометрии подсчет объема серого вещества различных областей головного мозга дает дополнительную информацию о состоянии головного мозга при умеренных когнитивных расстройствах различного генеза и помогает проведению дифференциального диагноза.

ГЛАВА 1.

Обзор литературы

1.1 Умеренные когнитивные расстройства

1.1.1 Умеренные когнитивные расстройства – терминология и развитие представлений об УКР

Длительное время когнитивные нарушения ассоциировались преимущественно с деменцией и недооценивалась возможность существования и выявления «додементных стадий». В 1991 году Национальным институтом неврологических заболеваний и инсульта и Международной ассоциацией нейронаук (NINDS - AIREN) была создана международная группа по изучению сосудистой деменции (СД). В 1993 году были опубликованы новые диагностические критерии СД [Romàn G. et al, 1993]. V. Natchinski и J. Bowler подвергли резкой критике новую концепцию СД и предложили свои критерии, введя новый термин сосудистые когнитивные нарушения (СКН, англ. vascular cognitive impairment), который описывал раннюю стадию КН [Natchinski V. et al., 1993]. В 1997 году R. Petersen и соавт. был предложен термин «умеренные когнитивные расстройства» для обозначения когнитивных нарушений, промежуточных между возрастными изменениями когнитивных функций и деменцией при БА [Petersen R. et al. 1997].

УКР – когнитивные нарушения, не соответствующие возрасту и образованию и не оказывающие значительного влияния на повседневную активность человека [Portet F. et al. 2006].

Часто УКР являются переходным состоянием между нормальным старением и деменцией. Хотя в состав синдрома УКР входят различные симптомы, основным считается снижение памяти, что часто рассматривается, как доклиническая стадия БА. По данным проведенных исследований,

предполагается, что наличие диагноза УКР увеличивает риск развития БА приблизительно на 10-15% в год [Grundman M. et al., 2004].

Критерии УКР, принятые R.Petersen и соавт. в 1997 г [Petersen R. et al., 1997], включают в себя: жалобы на нарушения памяти, объективные мнестические расстройства, отсутствие других когнитивных нарушений или их последствий в повседневной жизни, отсутствие деменции. По Клинической рейтинговой шкале деменции УКР соответствуют 0,5 баллам. Внедрение концепции УКР позволило определять пациентов с высоким риском развития БА [Tabert M. et al., 2006].

В 1997 году ставился акцент на обязательном наличии при УКР мнестических расстройств. В дальнейшем концепция R. Petersen была пересмотрена и повторно детализированы мнестические расстройства. Первоначально критерии УКР представляли собой две модели: первая характеризовалась только дефицитом памяти, вторая же помимо мнестического дефицита включала в себя нарушения и в других когнитивных сферах [Graham J. et al., 1997; Petersen R., 1997]. Последующая классификация была основана на клинической оценке симптомов и связана с различными категориями прогрессирования. УКР были разделены на три категории: амнестические УКР, которые по мере прогрессирования «трансформируются» в БА, УКР, характеризующиеся небольшими нарушениями в различных когнитивных сферах, которые могут прогрессировать как в БА, так и в сосудистую деменцию или при отсутствии прогрессирования могут классифицироваться как нормальный процесс старения. Когда у пациентов с УКР нарушения в других областях преобладают над нарушениями памяти это интерпретируется как неамнестические или мультифакториальные УКР и, скорее всего, является продромальной стадией других типов деменции неальцгеймеровского типа (например, деменции с тельцами Леви или фронто-темпоральной деменции) [Tabert M. et al., 2006]. Другие критерии УКР охватывают все возможные

когнитивные проявления данного синдрома и представляют собой 4 подгруппы: дефицит только мнестической функции, нарушение памяти и дефицит в другой когнитивной сфере, дефицит в одной из когнитивных сфер (кроме мнестической) и дефицит в нескольких когнитивных сферах (кроме мнестической) [Petersen R., 2004; Winblad B. et al., 2004].

Тем не менее, в некоторых случаях, когнитивные нарушения могут носить не прогрессирующий характер и даже уменьшаться со временем. Причина этого остается неизвестной [Wentzel C. et al., 2001].

1.1.2 Эпидемиология умеренных когнитивных расстройств

По оценкам Организации Объединенных Наций (ООН), в мире население в возрасте 60 лет и старше насчитывало в 2000 году 600 миллионов человек, что почти втрое превышало численность этой возрастной группы в 1950 году (205 миллионов человек). В 2009 году оно превысило 737 миллионов человек, а к 2050 году составит более 2 миллиардов человек, еще раз утроившись за период времени в 50 лет [Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2013]. Частота встречаемости деменции возрастает по мере увеличения возраста: от 2-3% в популяции до 65 лет и до 20-30% в возрасте 80 лет и старше [Дамулин И.В., 2004]. Согласно данным ВОЗ, в 2010 году 35,6 миллиона человек в мире страдали от деменции, в России - 1,2 млн. человек. По прогнозам ВОЗ, общее число людей с деменцией будет практически удваиваться каждые 20 лет и составит 65,7 миллиона в 2030 году и 115,4 миллиона в 2050 году [ВОЗ, 2013]. По результатам длительных клинических исследований [Wentzel C. et al., 2001; Rockwood K. et al., 2005], в течение 5 лет после постановки диагноза УКР у 46 % больных развилась деменция.

По данным всероссийского эпидемиологического исследования «ПРОМЕТЕЙ-1» из всех обследованных 3210 пациентов жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности предъявляли 2677 (83,4%)

человек. Из них у 2190 когнитивные нарушения были подтверждены с помощью объективных нейропсихологических методов исследования (68,2% от общей выборки). При этом у 810 (25,2% от общей выборки) пациентов результат по Краткой шкале оценки психического статуса составил 24 или менее балла, что свидетельствует о наличии выраженных когнитивных нарушений. Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую распространенность КН в повседневной амбулаторной неврологической практике. До 70% пациентов пожилого возраста, обратившихся к неврологу, имели ту или иную степень когнитивной недостаточности. Эти данные позволяют считать когнитивные расстройства одним из самых частых симптомов в неврологической практике [Захаров В.В., 2008].

Наиболее частой причиной развития КН является БА и составляет около 60-70% от всех типов деменций. В настоящее время один из 9 человек в возрасте 65 лет и старше страдает БА и каждый третий в возрасте 85 лет и старше [Michelle M. et al., 2014]. По прогнозам ВОЗ, к 2050 году число пациентов с БА в мире составит около 106 миллионов человек [ВОЗ; 2013]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention) в 2012 году БА явилась шестой по значимости основной причиной смертности у 84 миллионов жителей США [Miniño A. et al., 2012].

Частота "чистой" БА по данным аутопсийных исследований варьирует от 21% до 56,5% в популяции [Lim A. et al., 1999; Fernando M. et al., 2004; Schneider J. et al., 2007; Jellinger K., 2007]. В настоящее время нет общепринятых и подтвержденных аутопсийно критериев диагностики смешанной деменции, поэтому истинная распространенность ее остается неизвестной [Jellinger K. et al., 2007]. В среднем большинство эпидемиологических исследований оценивают распространенность

смешанной деменции в популяции в диапазоне от 20% до 40% [Zekry D. et al., 2002].

Второй по частоте причиной развития КН являются церебро-васкулярные заболевания. Для определения КН сосудистого генеза используются различные диагностические критерии, что затрудняет отслеживание распространенности и заболеваемости данного состояния. Распространенность сосудистых КН составляет, по данным Канадского исследования, 5% у лиц старше 65 лет [Rockwood K. et al., 2000]. Сосудистые УКР встречаются у 10 % лиц в возрасте от 70 до 90 лет и составляют примерно треть всех случаев когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции, у пожилых [Geroldi C. et al., 2003].

При этом КН являются одним из серьезных осложнений перенесенного инсульта [Petersen R., 2005]. Однако в практической деятельности данный вариант сосудистых КН нередко не распознается. Большинство работ по изучению когнитивных функций у больных с инсультом проведены в отдаленный период времени с момента начала заболевания, при этом КН отмечаются у 30-50% больных и почти у четверти больных они достигают стадии деменции к концу первого года с момента начала заболевания. Частота возникновения деменции после инсульта составляет 14-32%, колеблясь от 20% в первые три месяца - до 33% в течение 5 лет [Barba R. et al., 2002]. По другим данным, постинсультная деменция (ПД) развивается у 30% у пациентов, выживших после инсульта, увеличиваясь на 7% с каждым годом, что в 8 раз выше по сравнению с пациентами, не имеющими указания на наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения (НМК) [Zhu L. et al., 1998].

В исследованиях, проводимых в течение 25 лет (Рочестер, Миннесота, США, 1960–1984), частота развития ПД составляет 7% после года, 10% - после 3 лет, 15% - после 5 лет, 23% - после 10 лет и 48% - после 25 лет от развития инсульта [Kokmen E. et al., 1996]. Исследование

распространенности ПД затруднено тем, что во многих случаях (от 7 до 16%) деменция уже предшествует развитию НМК, но часто остается не диагностированной [Kokmen E. et al., 1996]. За 10 лет наблюдения 36 из 355 участников Балтиморского исследования старения (Baltimore Longitudinal Study of Aging) перенесли инсульт [Zhu L. et al., 1998]. Исходно средний возраст перенесших инсульт больных составлял около 75 лет. У перенесших инсульт больных, вошедших в исследование, в 5,55 раз чаще развивалась деменция. Однако при дальнейшем анализе выяснилось, что у 14 из 19 пациентов с ПД (по результатам шкал Клинической оценки деменции и опросника деменции) имелись предшествующие инсульту КН. У лиц с умеренно выраженными когнитивными расстройствами инсульт повышал риск возникновения деменции в 12,4 раза. За время наблюдения подобные расстройства были выявлены у 155 больных. По данным российских исследователей [Климов Л.В. и соавт., 2006; Вахнина Н.В. и соавт., 2008], инсульт является непосредственной и единственной причиной КН не более чем в 5% случаев.

1.1.3 УКР сосудистого генеза

Цереброваскулярные заболевания могут являться причиной УКР, при которых снижаются различные когнитивные функции.

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 [Levine D. et al., 2011]. 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 [Ferri C. et al., 2005]. 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.

СКН - это синдром, включающий в себя все когнитивные расстройства, связанные с сосудистыми заболеваниями головного мозга. В последнее время термин СКН стали дифференцировать, отдельно выделяя сосудистую деменцию и сосудистые когнитивные нарушения, не сопровождающиеся деменцией [O'Brien J. et al., 2003].

В более широком смысле термин СКН охватывает все когнитивные расстройства, связанные с цереброваскулярными заболеваниями, от выраженной деменции до легкого когнитивного дефицита [Gorelick P. et al., 2011]. Наиболее тяжелой формой СКН является СД. СКН весьма гетерогенное состояние и включает в себя КН, развившиеся вследствие инфаркта в стратегически значимых зонах, множественные корковые инфаркты и/или множественные подкорковые инфаркты, т.н. «немые инфаркты», а также заболевания мелких сосудов с поражением белого вещества и лакунарными инфарктами [Farooq M. et al., 2013] (в отечественной литературе обозначаемой термином дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ)) (Рис.1 по данным Ince P., 2005; Ferrer I., 2010).

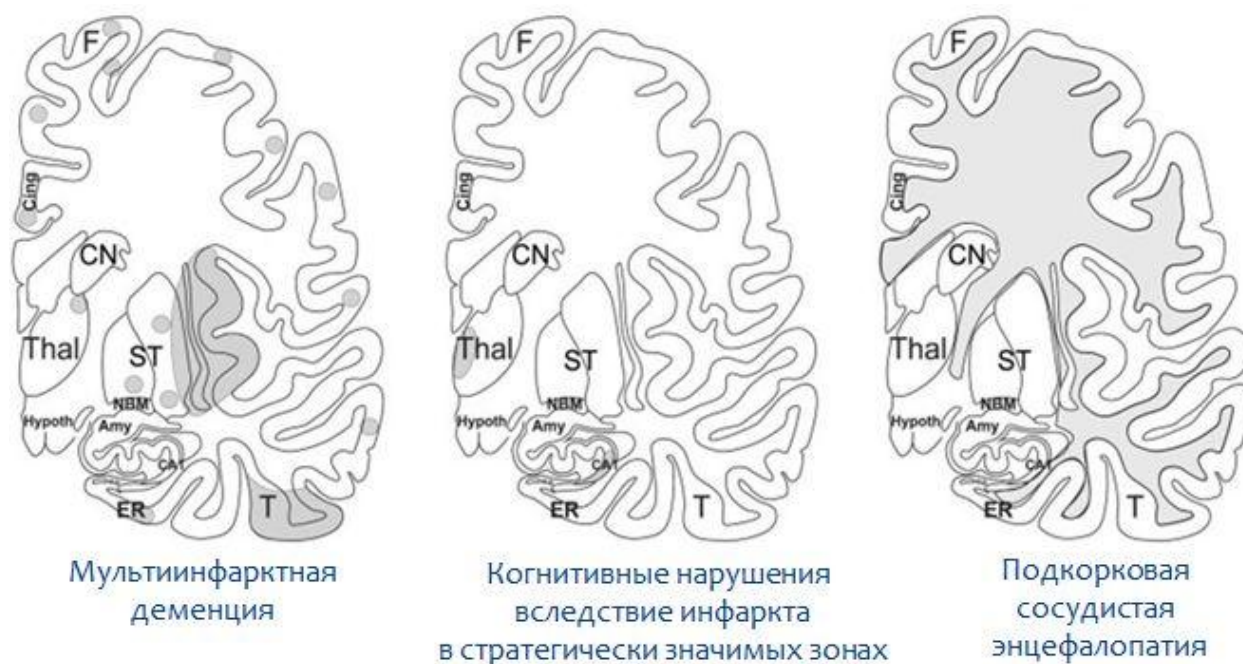


Рисунок 1. Основные причины развития СКН.

Точная и ранняя диагностика и оценка степени прогрессирования заболевания является целью практического здравоохранения и клинических испытаний, но этому мешает недостаток диагностических критериев. Настоящие критерии СД (чаще всего NINDS–AIREN (National Institute for Neurological Disorders and Stroke Association International epou la Recherché et l’Enseignement en Neurosciences)), не включают в себя СКН без деменции, хотя почти половина больных с СКН не достигают степени деменции [Roman G. et al., 1993].

Вновь предложенные критерии в пятом издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам DSM5 [www.dsm5.org] используют другой термин, тесно связанный с деменцией – значительное нейрокогнитивное расстройство. Преддементная стадия сопоставима с УКР и может определяться, как умеренные нейрокогнитивные расстройства.

Существуют три основных принципа постановки диагноза сосудистых умеренных когнитивных нарушений: 1) КН не должны происходить только в одной сфере (например, речь или память); 2) КН не должны быть достаточно

выраженными и ограничивать повседневную активность пациента; 3) КН должны быть связаны по времени с инсультом или с иным диагностируемым цереброваскулярным заболеванием (ДЭ). Кроме того, КН не должны быть связаны с психическими, токсическими, эндокринными, инфекционными, воспалительными и неопластическими заболеваниями [Pedelty L. et al., 2006]. Ишемическая шкала Хачинского (18-балльная шкала оценки факторов риска, знаков и симптомов) может быть использована в дифференциальной диагностике между СД и БА [Hachinski V. et al. , 1986].

Рабочей группой Американской ассоциации сердца и инсульта (The American Heart Association and the American Stroke Association АНА/АSА) были приняты критерии СКН, основанные помимо критериев, предложенных R.Petersen и соавт. [Petersen R. et al., 1997], на 4 когнитивных сферах (регулирующей, внимания, памяти, речи и зрительно-пространственной). Диагностические критерии возможных СКН должны включать в себя: 1) подозрение на снижение когнитивной функции в сравнении с предшествующим когнитивным уровнем; 2) основанное на данных когнитивных тестов нарушение, по крайней мере, в одной из когнитивных сфер на 1,5 стандартных отклонения от нормальных значений; 3) повседневная активность должна быть сохранена или слегка нарушена, вне зависимости от наличия чувствительного/двигательного дефицита; 4) по данным нейровизуализации должны определяться признаки перенесенного инсульта или наличие подкоркового цереброваскулярного поражения, со связью появления КН и сосудистого поражения [Gorelick P. et al., 2011].

Имеется много различных факторов риска, связанных с СКН. Они включают в себя как не модифицируемые факторы: такие как возраст, образование (высшее образование связано со снижением риска развития деменции), пол (более высокий риск развития цереброваскулярных заболеваний у мужчин), расовая принадлежность (более высокий риск у афро-американцев и представителей монголоидной расы), генетические

факторы (ЦАДАСИЛ и семейная отягощенность по данному заболеванию) и модифицированные – артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гипер- и гипогликемия, гиперлипидемия, курение, ожирение, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем. Другие заболевания, такие как фибрилляция предсердий, поражение периферических артерий, низкий сердечный выброс и хроническая почечная недостаточность также связаны с СКН и должны быть скорректированы при лечении данной категории больных [Gorelick P., 2004].

Выявляемые клиничко-нейровизуализационные корреляции согласуются и с результатами патоморфологических исследований, согласно которым выраженность когнитивного дефицита у больных с цереброваскулярной патологией в большей степени коррелирует не с территориальными инфарктами, вызванными поражением крупных мозговых артерий, а с микровазкулярной патологией (микроинфарктами, множественными лакунарными инфарктами, микрокровоизлияниями), а также с церебральной атрофией, которая может быть следствием как сосудистого поражения мозга, так и специфического нейродегенеративного процесса, по типу БА.

Тем не менее, наиболее частой причиной развития СКН является нарастание количества корковых/подкорковых инфарктов, либо прогрессирующее разрежение белого вещества (лейкоареоз) [Дамулина А.И., Кадыков А.С., 2014]. Гистопатологические исследования выявляют диффузные изменения белого вещества, связанные с разрежением миелиновой оболочки и компенсаторным глиозом [Pantoni L. et al., 1997; van Gijn J., 1998]. Поражение белого вещества, таким образом, может вызывать нарушение КН путем разобщения коры и подкорковых ядер. Для пациентов с большим объемом поражения белого вещества характерно более стремительное развитие поражения мелких сосудов. В Austrian Stroke Prevention study [Schmidt R. et al., 2003] было показано, что тяжесть поражения являлась единственным значимым предиктором

прогрессирования поражения белого вещества в течение 6 месяцев наблюдения, тогда как лакунарное поражение белого вещества не прогрессировало со временем. Недавнее проспективное исследование пожилых людей [Sachdev P. et al., 2007] показало, что главный предиктор прогрессирования поражения белого вещества - исходный уровень этого поражения. Кроме того, при достижении определенного порога само по себе повреждение белого вещества может вызвать или усилить нейродегенеративный процесс. Была выдвинута гипотеза, что нейроваскулярное повреждение может сыграть важную роль в патогенезе БА через такие механизмы, как изменение клиренса амилоидного β -пептида или повышенной уязвимости нейронов из-за хронической гипоперфузии [Zlokovic B., 2005].

Патофизиологию СКН связывают с поражением мелких сосудов, включая подкорковое поражение сосудов и неинфарктные ишемические изменения. У пациентов с СКН нарушается целостность гематоэнцефалического барьера. Происходят изменения на микроваскулярном уровне, такие как утолщение базальных мембран, извитость кровеносных сосудов и уменьшение их количества, изменения в артериолах и липогиалиноз глубоких пенетрирующих артерий [Gorelick P. et al., 2011]. Нарушение гематоэнцефалического барьера может быть связано с воспалительным процессом и может вызывать нарушение церебральной ауторегуляции. Существенную роль в этом процессе оказывают матриксные металлопротеиназы и увеличение этих ферментов в цереброспинальной жидкости [Rosenberg G., 2009; Adair J. et al., 2004]. Воспалительный ответ может происходить в результате реактивности астроцитов и активации микроглии, что обычно наблюдается перивентрикулярно в белом веществе [Simpson J., 2013]. Накопление бета-амилоида в меди артериол ослабляет стенку сосуда и иногда приводит к микрокровоизлиянию, которое может предшествовать макрокровоизлиянию головного мозга [Weller R. et al., 2009].

Плазменные бета-амилоиды могут увеличиваться у пациентов с СКН, что приводит к сосудистой недостаточности, связанной с изменениями в белом веществе [Gurol M. et al., 2006; Gorelick P. et al., 2011]. Отложение амилоида в сосудистой стенке приводит к сосудистому повреждению, которое в свою очередь усиливает ишемию головного мозга и вызывает дополнительное отложение амилоида [Sim F. et al., 2002].

Воспаление связано с пролиферацией и дифференцировкой олигодендроцитов и их клеток-предшественников [Sim F. et al., 2002; Simpson J. et al., 2013]. Это может привести к высвобождению факторов роста и химических веществ, вызывающих повышенную проницаемость сосудов, экстравазацию белков и изменения гематоэнцефалического барьера, аксональную демиелинизацию. В конечном счете, замедляется проведение нервного импульса. При этом процессе нарушается продукция некоторых факторов роста, что может приводить к атрофии головного мозга у пациентов с СКН [Louissaint J. et al., 2002; Gorelick P. et al., 2011].

По данным О'Brien J.T. и соавт. [O'Brien J., 2003], двухлетнее наблюдение за пожилыми пациентами, не имевшими деменции через 3 месяца после инсульта, показало, что наблюдающееся у них когнитивное снижение коррелирует не с нарастанием сосудистых изменений, в частности лейкоареоза, а с увеличением выраженности атрофии медиальных отделов височных долей.

В Japanese Case-Control Study повышенный С-реактивный белок и антитела к *Chlamydia pneumoniae* были более распространены у больных с СКН, чем с БА [Yamamoto H. et al., 2006].

Генетические факторы также могут влиять на развитие СКН. АпоЕ – гликопротеин, ответственный за транспорт липидов в головном мозге и других формах. Он существует в трех изоформах (Е2, Е3, Е4), кодированных тремя аллелями (ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4) на хромосоме 19 [Utermann G., 1987].

Полиморфизм единственного нуклеотида, ответственный за аллельные варианты, обуславливает существенные различия в функциях и связан с повышенным риском заболеваний [Mahley R. et al., 2006]. Наличие Апо-Еε4, в частности у лиц с артериальной гипертонией или сахарным диабетом [Hebert R. et al., 2000; Baum L. et al., 2006], может быть связано с увеличением риска развития СКН, но эти данные до конца не подтверждены [Kuller L. et al., 2003; Rowan E. et al., 2005].

Ведущим синдромом КН у больных с цереброваскулярными заболеваниями и преимущественным поражением подкорковых структур мозга является нарушение динамики психической деятельности, проявляющееся снижением внимания, спонтанностью, замедлением всех психических процессов, сужением круга интересов при отсутствии, как правило, нарушений высших психических функций (ВПФ) по очаговому типу. КН при преимущественном поражении коры мозга (ангиокоагулопатии) характеризуются ранним появлением и последующим прогрессированием нарушений ВПФ по очаговому типу с развитием апраксии, акалькулии, аграфии. Нарушения кратковременной памяти в этой группе больных выражены в большей степени, а расстройства мышления и эмоционально-личностной сферы - в меньшей степени, чем у больных с преимущественным поражением подкорковых структур мозга. КН при преимущественном поражении подкорковых структур мозга имеют некоторые особенности в зависимости от распространенности поражения. При диффузном повреждении белого вещества полушарий КН характеризуются большей выраженностью нарушения мышления, чем снижения памяти, тогда как при ограниченных очагах в функционально значимых для когнитивных функций отделах вертебро-базилярного бассейна соотношение - обратное. Нарушения кратковременной и долговременной памяти, а также эмоционально-личностные расстройства у последних более выражены [Ревенок Е.В., 1999].

Значение нейровизуализации в диагностике СКН велико, так как помогает определить корковые и подкорковые инфаркты, диффузное поражение белого вещества, амилоидную ангиопатию. Нейровизуализация также важна в диагностике некоторых генетических заболеваний, являющихся причиной СКН, например ЦАДАСИЛ [Dichgans M., 2009].

Для более точного определения роли изменения белого вещества в патогенезе СКН в настоящее время используется диффузионно-тензорная МРТ и МР-спектроскопия. Недавние исследования с использованием спектроскопии у пациентов с подозрением на СКН показали значительную корреляцию между метаболитами общего креатина и N-ацетил-аспартила и результатами стандартного нейропсихологического исследования. Была выявлена взаимосвязь между уровнем общего креатина в белом веществе и состоянием регулирующих когнитивных функций и функций внимания. Аналогичные соотношения определялись между N-ацетил-аспартилом и регулируемыми функциями. Изучение уровня этих метаболитов дает полезную информацию о пациентах с СКН [Gasparovic C. et al., 2013].

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 [Petersen R., 2004].

1.1.3 Постинсультные УКР

В развитых странах инсульт остается основной причиной инвалидизации у взрослых, второй наиболее распространенной причиной деменции и третьей основной причиной смертности (после заболеваний коронарных артерий и онкологических заболеваний) [Murray C. et al., 1997]. Одним из последствий

перенесенного инсульта является ПД. Увеличение распространенности ПД в настоящее время связано со снижением смертности после инсульта и постарением населения [Sibolt G. et al., 2013].

Под ПД понимаются когнитивные нарушения, развивающиеся после острого нарушения мозгового кровообращения, при этом чаще всего рассматривается временной интервал в 3 месяца после инсульта [Leys D. et al., 2005].

Первое описание влияния сосудистого поражения на когнитивные функции было сделано Томасом Уиллисом в 1672 году в его книге «De Anima Brutorum», где были описаны серии случаев постапоплексической деменции. Впервые же термин «сосудистая деменция» был введен Отто фон Бинсвангером и Алоизом Альцгеймером, которые выделили ее в отдельную форму, отграничив эти нарушения от нейросифилиса. В.Е. Tomlinson и соавт. в 1968 году [Tomlinson V. et al., 1968] на основании проведенного клинко-анатомического исследования постулировали, что возникновение СД зависит от объема пораженной инсультом вещества головного мозга (суммарным объемом более 100 мм³). В 1966 году P. Castaigne и соавт. [Castaigne P. et al., 1981] впервые описали случай СД вследствие ишемического инсульта (ИИ) в области таламуса.

В 1962 году J. Delay и S. Brion [Delay J. et al., 1962] выявили три возможных области локализации ишемического очага, которые могут привести к возникновению сосудистой деменции: 1) задняя форма - с развитием инфаркта в бассейне задней мозговой артерии (ЗМА), поражающего вентро-медиальные отделы височной доли, затылочную долю и таламус; 2) переднюю форму с развитием инфаркта в бассейне передней мозговой артерии и поражающим медиальные отделы лобной доли; 3) базальную форму с билатеральным поражением базальных ганглиев и таламуса.

Увеличение возраста является основным фактором риска развития ПД. Риск развития ПД выше у пациентов, уже имеющих в анамнезе НМК, а также у лиц с низким уровнем образования. В тоже время, артериальная гипертензия, например, не является доказанным фактором риска возникновения ПД. Влияние гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии, употребления алкоголя и курения на риск развитие ПД остается также недоказанным [Leys D. et al., 2005].

Наличие и выраженность изменений белого вещества (лейкоареоза) является независимым предиктором развития ПД [Tang W. et al., 2004]. Риск развития ПД увеличивается у пациентов, имевших КН до инсульта, не достигавшие степени деменции [Tomlinson V. et al., 1968; Leys D. et al., 2005]. Характер инсульта (ишемический или геморрагический) на риск развития ПД и ее тяжесть, как считается, не влияет [Pohjasvaara T. et al., 1998; Barba R. et al., 2000; Henon H. et al., 2001; Madureira S. et al., 2001; Linden T. et al., 2004; Rasquin S. et al., 2004].

Во Фремингемском исследовании инфаркты в зоне васкуляризации крупных церебральных артерий, лакунарные инсульты и инсульты «неустановленного генеза» по неизвестным до настоящего времени причинам были связаны с более высоким риском ПД по сравнению с кардиоэмболическими инсультами [Ivan C. et al., 2004]. Особого внимания заслуживает тот факт, что в ряде случаев у одного и того же пациента возможно последовательное развитие ИИ разных патогенетических подтипов. Этим диктуется необходимость всесторонней оценки каждого случая ИИ с учетом всех возможных факторов риска, предикторов его развития и основных клинико-инструментальных характеристик [Болотова Т.А. и соавт., 2009].

Касаясь этиологии ПД, можно сказать, что не всегда она имеет только сосудистый генез. Во Фремингемском исследовании у большинства пациентов, перенесших инсульт, имела место СД (51%) или смешанная

деменция (37%). Нейропсихологическая оценка проводилась в течение 3 месяцев после НМК. У 19-39% пациентов с ПД в анамнезе имелись предшествующие КН, им был поставлен диагноз БА и НМК, у остальных пациентов в большинстве случаев была диагностирована СД [Ivan S. et al., 2004].

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 СД память может долгое время оставаться относительно сохранной, и в большей степени страдают так называемые «регулирующие\ исполнительные функции», что проявляется замедлением и трудностями в обработке информации, ухудшением процессов программирования и планирования действий, невозможностью сосредоточиться на одной задаче и быстро переключиться с одной задачи на другую [Starkstein S. et al., 1996; Nyenhuis D. et al., 1998; Looi J. et al., 1999].

По данным российских исследований [Вахнина Н.В. и соавт., 2009], постинсультные мнестические расстройства крайне редко имеют регрессирующее течение в отличие от других видов КН. Этот факт также может косвенно указывать на то, что мнестические расстройства реже, чем другие КН, связаны с самим инсультом.

Причиной постинсультных КН могут быть массивные кровоизлияния и обширные инфаркты, множественные инфаркты, единичные, относительно небольшие инфаркты, расположенные в функционально значимых в когнитивном плане («стратегических») зонах [Pasquier F. et al., 2001; Климов Л.В. и соавт., 2006; Яхно Н.Н. и соавт., 2006; Шахпаронова Н.В. и соавт., 2010; Дамулина А.И. и соавт., 2014].

Одной из причин ПД является развитие инфаркта в стратегически значимых зонах в результате окклюзии крупного сосуда или

субкортикальный лакунарный инфаркт/инфаркты вследствие поражения мелких церебральных сосудов [Виноградов О.И. и соавт., 2009; Домашенко М.А. и соавт., 2013]. Изучая потенциальные механизмы развития постинсультных когнитивных нарушений, Т.К. Tatemichi и соавт. [Tatemichi T. et al., 1990] было подчеркнuto, что расположение инсульта, его объем и количество инфарктов является наиболее важными факторами последующего возникновения ПД. Особая роль придается инфарктам в стратегически значимых зонах - угловой извилине, таламусе, хвостатом ядре, нижнемедиальных отделах височной доли и медиальных отделах лобной доли [Desmond D. et al., 1996] В последнее время активно обсуждается связь СКН, включая ПД, и поражения мелких сосудов в белом веществе полушарий головного мозга и субкортикальном сером веществе. По данным многоцентровых исследований, среди пациентов с СД 74% имеют поражение мелких сосудов и только 18% поражение крупных сосудов, 8% пациентов имеют сочетанное поражение [Mok V. et al., 2004].

Исследование Nun Study, базировавшееся на обследовании 678 католических сестер в возрасте 75-107 лет, которые дали согласие на клиническое обследование, ежегодную оценку когнитивных функций и посмертное патоморфологическое исследование головного мозга [Snowdon D. et al., 1997], показало связь между КН и наличием лакунарных инфарктов в базальных ганглиях, таламусе и глубинных отделах белого вещества. Таким образом, было продемонстрировано, что даже несколько небольших инфарктов в стратегически значимых зонах может быть достаточно для развития деменции. Симптоматика деменций вследствие инфарктов в стратегических зонах, определяется локализацией очага с возникновением в клинической картине заболевания симптомов поражения тех или иных участков головного мозга, а также нарушением кортикально-кортикальных и кортикально-субкортикальных связей (феномен разобщения) [Awad I. et al., 1993; Brandt T. et al., 2000]. При двусторонних таламических очагах

отмечается замедление психических процессов, апатия, нарушение внимания [Lanna M. et al., 2008].

Примерно у четверти больных с инфарктами в зоне васкуляризации ЗМА развиваются нарушения памяти, связанные с поражением гиппокампа, энториальной коры и парагиппокампальной области [Brandt T. et al., 2000]. В этой связи следует заметить, что гиппокамп является временным хранилищем информационных паттернов, и данная его функция реализуется благодаря чрезвычайно высокой пластичности коры гиппокампа и ее способности к «стиранию» и обновлению регистрируемых данных. Информация в гиппокампе хранится в неструктурированном виде и может быть легко изменена интерферирующими влияниями. Таким образом, важнейшей функцией гиппокампа является передача значимого информационного паттерна в структуры коры головного мозга, способные к надежному и долговременному хранению структурированных знаний [Полунина А.Г. и соавт., 2012]. Одностороннее поражение гиппокампа приводит к амнезии на слова при левостороннем поражении, и нарушению зрительно-пространственных функций - при поражении гиппокампа в правом полушарии головного мозга [Brandt T. et al., 2000; Полунина А.Г. и соавт., 2012]. У некоторых пациентов с поражением медиальной височной доли (гиппокампа и его связей) эпизодически может наблюдаться антероградная амнезия, сходная с амнезией при БА [Дамулин И.В., 2009]. Эти пациенты не могут усваивать новую информацию, запоминать недавно произошедшие события, имена, но их рабочие навыки и процедурная имплицитная память (она обеспечивает приобретение и сохранение таких бессознательных автоматизированных навыков, как езда на велосипеде, одевание, вождение автомобиля и др.) остаются сохранными [Brandt T. et al., 2000; Полунина А.Г., и соавт., 2012]. Также для этих пациентов не характерны конфабуляции. Как правило, нарушения зрения встречаются в 80% случаев инфарктов в области

кровообращения ЗМА. В частности, у пациентов могут отмечаться гомонимная гемианопсия, цветовая агнозия и зрительная агнозия.

Пространственные нарушения характерны для поражения правого полушария головного мозга. Возможно возникновение синдрома Антона, проявляющегося корковой слепотой с анозогнозией, что обусловлено билатеральным поражением затылочной доли. Билатеральные теменно-затылочные инфаркты выше шпорной борозды могут приводить к синдрому Баллинта с симультантной агнозией, зрительной апраксией и оптической атаксией; прозопагнозия является следствием билатерального поражения затылочной доли выше шпорной борозды.

Снижение памяти при инсультах в хвостатом ядре характеризуется трудностями в воспроизведении информации. Типичной является абулия, возможно связанная с прерыванием лобных связей [Brandt T. et al., 2000; Ferro J., 2001; Korelman M. et al., 2002].

Нередко предшествующая инсульту деменция остается не диагностируемой вследствие отсутствия оценки когнитивного статуса у больных до инсульта.

1.1.4 УКР смешанного и нейродегенеративного генеза

Наиболее частой причиной деменции является БА. БА представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое вызывает изменения различных когнитивных сфер пациента. В основе патогенеза БА лежит отложение β -амилоида и нейрофибриллярных клубков в головном мозге, которые приводят к прогрессирующему нейрональному повреждению и последующей церебральной атрофии [Chételat G. et al., 2010]. БА начинается с аномального процессинга предшественника трансмембранного β -амилоида. При помощи β и γ -секретаз происходит протеолиз внеклеточных структур и формирование белков-предшественников β -амилоида. Наиболее нерастворимые из этих белков (в

основном β -амилоид 42) путем агрегации образуют фибриллы, которые формируют сенильные бляшки, характерные для БА. Считается, что впоследствии ассоциированный с микротубулами тау-белок становится аномально гиперфосфорилированным и образует нейрофибриллярные клубки, которые разрушают нейроны [Weiner et al., 2015]. Также, одна из составляющих патогенеза БА – образование патологических форм аполипопротеина E. Патологическая изоформа аполипопротеина E e4 участвует в каскаде амилоидного белка, способствуя переходу растворимого предшественника в нерастворимый амилоидный белок. Помимо этого, APOE, являющийся основным церебральным липопротеином и отвечающий за транспорт и выведение липопротеинов, в условиях изоформы e4 вызывает нарушение дендритной и синаптической регенерации, происходящей в норме, и таким образом, даже без участия в каскаде аполипопротеинов приводит к снижению механизмов нормальной регенерации и, соответственно, ускоряет дегенерацию. В настоящее время наличие гомо- или гетерозиготного носительства аполипопротеина e4 считается основным фактором риска развития БА [Яхно Н.Н. и соавт., 2006].

Определенные успехи в понимание механизмов БА связаны с генетическими исследованиями, в т.ч. основанными на экспериментах с участием трансгенных животных. Показано, что развитие аутосомно-доминантных случаев заболевания связано с наличием мутаций в хромосоме 21 (ген белка предшественника β -амилоида) и, возможно, в хромосомах 14 (пресенилин-1) и 1 (пресенилин-2). У этих больных, составляющих небольшую часть среди пациентов с БА, заболевание возникает в относительно более молодом возрасте и быстро прогрессирует. Мутации гена пресенилина 1 (всего их описано более 40) отмечаются примерно в 7% случаев. Мутации в гене пресенилин-1 характеризуются полной пенетрантностью и проявляются в возрасте от 30-ти до 50-ти лет. Высказывается предположение, что мутации гена пресенилина-1 могут иметь

значение и при спорадических формах БА, а также при БА с началом в позднем возрасте. Мутация в гене пресенилин-2 характеризуются неполной пенетрантностью и могут встречаться у носителей старше 70-ти лет без клинически видимой патологии [Дамулин И.В., 2004].

В 1984 году G. Mc Khann и соавт. [Mc Khann G. et al., 1984] были разработаны критерии диагностики БА NINCDS–ADRDA (the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association). В 80-х годах началось активное изучение генетических, нейровизуализационных и биологических маркеров заболевания. Приблизительно у 10-15% лиц с УКР ежегодно развивается БА [Petersen R.C. et al., 2004]. Хотя у некоторой части пациентов с УКР (в первую очередь без мнестических нарушений) может произойти улучшение когнитивных функций [Ganguli M. et al., 2011]. Поэтому стало актуальным изучение додементных КН, промежуточных между возрастными изменениями когнитивных функций и деменцией.

В 2011 году рабочей группой NINCDS–ADRDA были пересмотрены критерии БА, и в новую классификацию были добавлены критерии УКР, которые включали в себя: жалобы пациента на снижение когнитивных функций; объективные доказательства нарушения в одной или более когнитивных сферах, как правило, включающее нарушение памяти (при проведении нейропсихологического тестирования всех когнитивных сфер); сохранение независимости в повседневной жизни; отсутствие деменции и исключение другой причины когнитивного снижения [Alberta M. et al., 2011]. В пятом издании Диагностического и статистического руководства по ментальным расстройствам DSM5 используют другой термин – умеренное нейрокогнитивное расстройство, сопоставимый с диагнозом УКР [<http://www.dsm5.org>].

Нейровизуализационные исследования показали свою эффективность в постановки диагноза УКР при БА. По результатам проведенных

исследований было доказано, что для пациентов с УКР и ранней стадией БА характерны атрофия гиппокампов, энториальной коры и медиальных отделов височных долей, а также подкорковых структур, таких как миндалевидные тела, скорлупа, хвостатые ядра и таламусы [Jack C.R. et al., 2009; McDonald C.R. et al., 2009; Madsen S.K. et al., 2010].

Часто пациенты имеют другую сопутствующую патологию, которая может способствовать развитию когнитивного дефицита. В популяционных исследованиях в США 45% составляет комбинация БА и сосудистого поражения, называемая смешанной деменцией [Lim A. et al., 1999]. Исследовательская группа NINDS-AIREN предпочитает термину «смешанная деменция» термин «БА с церебро-vasкулярными заболеваниями», так как хотя комбинация БА и сосудистой патологии является наиболее частой, БА также может протекать совместно с другими патологическими процессами. Диагноз смешанной деменции ставится, когда снижение когнитивных функций нарушает повседневную активность и является следствием существования подтвержденных клинически или нейровизуализационно БА и церебро-vasкулярной патологии. В последнее время в литературе приводится все больше сведений о влиянии нейродегенерации на прогрессирование сосудистых изменений в патогенезе КН. В многочисленных патоморфологических исследованиях показано, что и при БА, и при ДЭ обнаруживаются как нейродегенеративные, так и сосудистые изменения. Патофизиологическое обоснование сочетанного (сосудисто-нейродегенеративного) поражения головного мозга при развитии КН заключается во влиянии двух основных звеньев патогенеза БА (амилоидогенеза и тау-патии) на состояние цереброваскулярного русла и нейромедиации, в частности на нейроваскулярную единицу. Отложение в стенках церебральных сосудов фрагментированного амилоидного белка приводит к формированию хронической гипоперфузии головного мозга. Тау-белок, являющийся ключевым компонентом для стабилизации

микротрубочек внутренней мембраны нейрона, при переходе в неактивное дефосфорилированное состояние агрегируется с развитием нейрофибриллярных клубков и нарушением аксонального и внутринейронального транспорта. Клинически как нейродегенерация, так и цереброваскулярная патология значительно потенцируют друг друга и обуславливают развитие более выраженных КН [Лобзин В.Ю. и соавт., 2014].

Часто СКН развиваются постепенно: или вследствие нарастания количества корковых/подкорковых инфарктов, либо за счет прогрессирующего разрежения белого вещества (лейкоареоза), например, как это бывает при болезни Бинсвангера. Эти патологические изменения могут протекать совместно с образованием амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубочков, что характерно для БА. В результате эти два независимых процесса могут дополнять друг друга [Englund E., 2002; Caplan L., 1995].

Заподозрить наличие сочетанного нейродегенеративного процесса можно на основании некоторых нейропсихологических особенностей КН. КН при СД имеют ряд отличий от БА. Они выражаются в значительной разнице между непосредственным и отложенным от запоминания воспроизведением, неэффективности подсказок при воспроизведении, нарушении не только активного припоминания, но и узнавания информации (при выборе из нескольких альтернатив), большим числом посторонних «вплетений» [Захаров В.В. и соавт., 2011].

Другие нейродегенеративные заболевания также могут являться причиной развития КН. КН лобно-височного типа составляют примерно 13% среди всех причин когнитивных расстройств у лиц от 34 до 64 лет. Около 4% среди всех причин деменции составляет болезнь диффузных телец Леви [Sampson E.L. et al. 2004]. Более редкими причинами развития КН дегенеративного генеза являются такие заболевания как болезнь Паркинсона, кортико-

базальная дегенерация, болезнь Гентингтона (БГ) и др. и составляют около 1% от всех причин КН [Яхно Н.Н., 2010].

1.2 Нейропсихологическое обследование в диагностике когнитивных нарушений

Успехи психологии, нейрофизиологии и медицины (неврологии, психиатрии, нейрохирургии) начала XX века подготовили почву для формирования новой дисциплины — нейропсихологии. Эта отрасль психологической науки начала складываться в 20-40-е годы XX века в разных странах и особенно интенсивно — в нашей стране. Основная заслуга создания нейропсихологии как самостоятельной отрасли психологического знания принадлежит А. Р. Лурии.

А. Р. Лурия (1962) отмечал, что ВПФ обладают тремя основными характеристиками:

- они формируются прижизненно под влиянием социальных факторов;
- они опосредованы по своему психологическому строению (преимущественно с помощью речевой системы);
- они произвольны по способу осуществления.

В основе представлений о ВПФ как социально детерминированных психических образованиях, или сознательных формах психической деятельности лежат теоретико-методологические положения общей психологии об общественно-историческом происхождении психики человека и определяющей роли трудовой деятельности в формировании его сознания. В 50-е годы XX века возникла необходимость дополнить методы неврологии новыми приемами исследования, позволяющими получить значительно большую информацию о нарушенных функциях мозга. Как известно, неврология, изучая главным образом сравнительно элементарные сенсорные и моторные функции, располагает методами топической (или локальной)

диагностики поражений преимущественно «чувствительных» и «двигательных» зон мозга (включая и кору больших полушарий). Однако эти зоны составляют лишь незначительную часть коры головного мозга. Огромные области коры мозга (почти две трети ее — вторичные и третичные поля) с точки зрения классической неврологии являются «немыми», так как их поражение не приводит к каким бы то ни было нарушениям чувствительности, рефлекторной сферы, мышечного тонуса и самих движений (мышечной силы различных двигательных органов). Однако при поражении этих областей мозга возникают сложные дефекты в виде нарушений ВПФ (речи, разных форм восприятия, памяти, мышления, произвольных движений и др.). Анализ этих нарушений экспериментально-психологическими методами и стал основой нейропсихологической диагностики локальных поражений головного мозга.

Современная нейропсихология исходит из положения, что сложные формы психической деятельности, сформировавшиеся в процессе общественного развития и представляющие высшие формы сознательного отражения действительности, не локализованы в узкоограниченных участках («центрах») коры, а представляют сложные функциональные системы, в существовании которых принимает участие комплекс совместно работающих зон мозга. Т.о., в выполнении сложных форм психической деятельности участвует весь головной мозг.

Наиболее распространенными методами изучения когнитивных нарушений являются:

· Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [Folstein M.F. и соавт., 1975]. Максимальный балл 30. Краткая скрининговая шкала, включающая в себя оценку ориентировки пациента в месте и времени, восприятия, концентрации внимания и счета, памяти, речевых и зрительно-пространственных функций.

· Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa) [ZiadNasreddine, 1996]. Максимальный балл 30. Более детальная оценка различных когнитивных сфер: внимание и концентрацию, регуляторные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию.

· Тест вербальных ассоциаций [LezakM.D., 1983]. Максимальный балл >20. Оценивает семантическую речевую активность.

· Тест повторения цифр в прямом и обратном порядке [Wechsler D., 1945]. Максимальный балл 17. Направлен на исследование оперативной памяти и внимания.

· Проба Шульте [Блейхер В.М., 2002]. Оценка объема динамического внимания.

· Методика запоминания 10 слов [Rosen W. et al., 1984]. Максимальный балл 10. Оценивает кратковременную слухоречевую память, а также отсроченное воспроизведение.

· Методика опосредованных ассоциаций [Леонтьев А.Н., 1930г]. Максимальный балл 15. Применяется для исследования ассоциативной памяти.

· Батарея лобной дисфункции (FAB) [Dubois V.et al, 2000]. Максимальный балл 18. Данная шкала позволяет оценить функции, присущие передним отделам головного мозга, такие как абстрактное мышление, беглость речи, динамический праксис, контроль исполнения и торможения двигательной программы.

Состояние эмоциональной сферы необходимо обязательно учитывать для правильной интерпретации результатов нейропсихологического обследования. В связи с чем для выявления и оценки тяжести депрессии и

тревоги часто используется: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [Zigmond A.S., 1983]. Максимальный балл 42.

Актуальным подходом к изучению нейропсихологических характеристик КН является применение с помощью которого пациенты объединяются в группы по данным их нейропсихологического тестирования [Delano-Wood L. et al., 2009; Libon D. et al., 2010; Libon D. et al., 2011; Eppig J. et al., 2012]. Применяя этот метод статистического анализа, L.Delano-Wood и соавт. [Delano-Wood L. et al., 2009] и D.Libon и соавт. [Libon D. et al., 2010] независимо друг от друга выделили три кластера, представляющие собой амнестический, дисамнестический и смешанные подтипы УКР. L.Clark и соавт. [Clark L. et al., 2013] по результатам исследования 134 пациентов с УКР с применением кластерного анализа выявили амнестический и смешанный подтипы. Амнестические УКР, как правило, по мере прогрессирования «трансформируются» в БА. УКР, которые характеризуются небольшими нарушениями в различных когнитивных сферах (смешанный подтип), могут прогрессировать и в БА, и в сосудистую деменцию или при отсутствии прогрессирования могут классифицироваться как нормальный процесс старения. Когда у пациентов с УКР нарушения в других областях преобладают над нарушениями памяти это классифицируется как неамнестические (дисамнестические) или мультифакториальные УКР и скорее всего, является продромальной стадией других типов деменции неальцгеймеровского типа (например, деменции с тельцами Леви и фронто-темпоральной деменции). Нейропсихологическая диагностика на современном этапе развития медицины посредством комплекса специальных проб и методик позволяет выявить сохранные и поврежденные ВПФ, оценить степень нарушений, выявить мишени для дальнейшей работы. Диагностика проводится за счет выполнения пациентом различных заданий, которые оценивают состояние речевых и неречевых функций.

1.3 Воксель-ориентированная морфометрия в развитии представлений об этиологии и патогенезе когнитивных нарушений

В 2000 году John Ashburner и Karl J. Friston представили новый стандартизированный метод «воксель-ориентированная морфометрия» для сравнения объемов серого вещества между двумя группами обследуемых [Ashburner J., Friston K., 1999].

ВОМ представляет собой процедуру сравнения объемов серого вещества между двумя группами пациентов. В основе метода лежит 3-х ступенчатая процедура выравнивания, т.е. наложения каждого МРТ-среза на соответствующее сканированное изображение. Далее проводится анализ степени насыщенности серым цветом каждого вокселя: измеряется динамика изменения степени насыщенности "серостью" каждой единицы изображения от второго изображения к исходному. Таким образом, становится возможным получить морфологическую разницу мозговых объемов в целом в виде математической модели на каждый срез головного мозга, voxel-by-voxel, без точного предварительного выделения регионов интереса. Неизменная ткань представлена константой степени "серости" 128 в соответствии с условной шкалой насыщенности вокселя серым цветом, редукция объема представлена степенью "серости" менее 128 (темнее), а увеличение объема – более 128 (светлее) (используется шкала "серости" в 256 единиц). Полученная модель закодирована таким образом, что серые воксели показывают «сжатие» мозговой ткани, в то время как белые – «расширение» [Колесниченко Ю.А. и соавт., 2007].

Процедура относительно проста и включает в себя пространственную нормализацию изображений в том же стереотаксическом пространстве. За этим следует этап сегментации серого вещества от пространственно нормализованных изображений и сглаживание изображений (Рис.2).

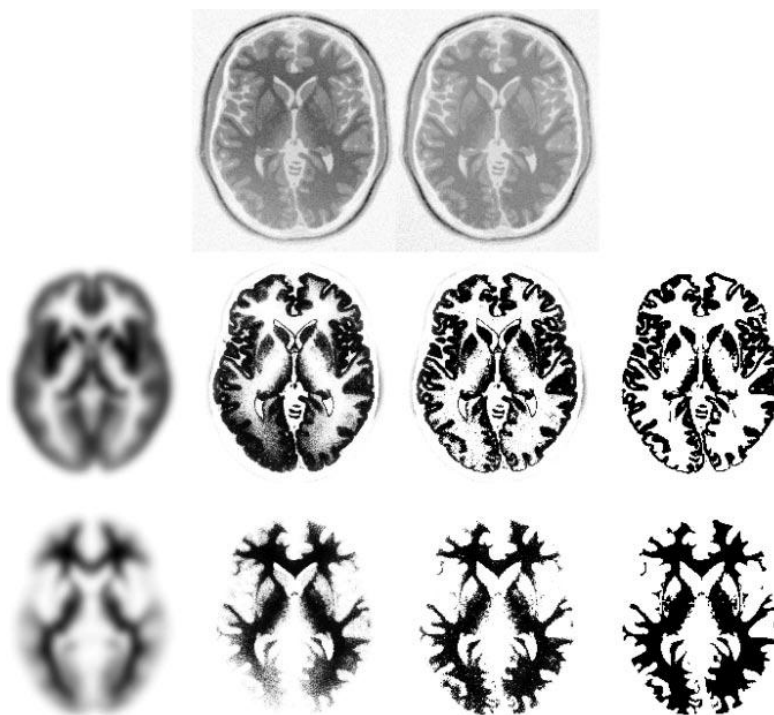


Рисунок 2. Сегментация белого и серого вещества. В верхнем ряду Рис. 2 представлены оригинальные T1-взвешенные МР-изображения. Слева направо в среднем ряду показано пространственное распределение серого вещества с использованием сегментации. Нижний ряд так же показывает этапы сегментации вещества головного мозга, за исключением того, что он показывает больше белое вещество, чем серое [Ashburner J., Friston K., 1999].

Воксель-ориентированные параметрические статистические тесты сравнивают сглаженные изображения между двумя группами. Для исправления для множественных сравнений используется теория гассеровского случайного распределения [Колесниченко Ю.А. и соавт. 2007]. Метод ВОМ возможно использовать для измерения объемов как серого, так и белого вещества. Но более чувствительным метод является в отношении серого вещества головного мозга. Изменения белого вещества лучше характеризует метод МР-трактографии.

Одним из первых широко известных исследований с использованием морфометрии стало исследование структуры гиппокампа у лондонских таксистов [Maguire E. et al. 2000]. ВОМ анализ показал увеличение задней части гиппокампа и уменьшение передней у таксистов по сравнению с группой контроля. Лондонские таксисты обладают хорошими навыками

ориентирования в пространстве, которые исходя из данного исследования, являются функцией гиппокампа. Другое исследование изменения объема белого и серого вещества в процессе старения проводилось на 456 здоровых добровольцах [Peelle J. et al 2012]. ВМ анализ показал уменьшение объема всего серого вещества происходит с увеличением возраста, особенно у мужчин, объем же белого вещества не изменяется в процессе старения. Тогда как по данным другого исследования [Raji C. et al, 2012], проведенного на 740 здоровых добровольцах, в процессе нормального старения отмечается уменьшение объема белого вещества, особенно в лобных долях.

Метод ВМ стал широко использоваться в исследовании и диагностике когнитивных нарушений при БА. Для пациентов с БА была характерна значительная атрофия медиальных височных долей, включая гиппокамп, а также миндалевидных тел [Scheltens P. et al. 1992; de Leon M. et al. 1993; Karas G. et al. 2004; Horinek D. et al. 2007; Pihlajamäki M. et al. 2009; Schmidt-Wilcke T. et al. 2009].

G.Frisoni и соавт. [Frisoni G. et al. 2002] было обследовано 29 пациентов с БА и 26 здоровых добровольцев. Атрофические изменения при БА были найдены в гиппокампах и миндалевидных телах. Одновременно наблюдалась атрофия височной и поясной извилин, предклинья, островной коры головного мозга, хвостатых ядер, и лобных долей. ВМ позволяет обнаружить атрофию медиальной височной доли уже в продромальной стадии БА [Kordower J. et al. 2001; Pennanen C. et al. 2004].

G.Karas и соавт. [Karas G. et al. 2004] исследовали 33 пациента с БА, 22 с амнестическими УКР и 14 здоровых лиц. У пациентов с БА и амнестическими УКР было выявлено уменьшение объема серого вещества в медиальной височной доле, островке и таламусе по сравнению с группой контроля. При сравнении пациентов 1 и 2 групп пациенты с амнестическими УКР имели больший объем серого вещества в теменной области и в поясной извилине, чем пациенты с БА.

В единичных исследованиях метод ВОМ стал применяться и при изучении сосудистых когнитивных нарушений. Большой вклад в развитие этой области был внесен группой ученых из Китая. В 2011 году С.Ли и соавт. было обследовано 9 пациентов с подкорковой сосудистой деменцией: изменения серого вещества при ВОМ-анализе отмечались в таламусе, теменной доле, лобной и височной долях [Li С. et al. 2011]. В 2012 году этой же группой исследователей было исследовано 26 пациентов с УКР сосудистого генеза и 28 здоровых пациентов составили группу контроля. Была обнаружена атрофия лобной (верхней и средней лобной извилин и медиальной префронтальной коре) и височной (верхняя и нижняя височные извилины), таламуса и хвостатого ядра.

В 2012 году E.Quinque и соавт. [Quinque E.et al. 2012] было обследовано 20 пациентов с УКР сосудистого генеза и 25 здоровых добровольцев. Проведенный ВОМ анализ показал уменьшение серого вещества в лобных отделах.

Суммируя полученные данные, можно сказать, что КР сосудистого генеза в целом характеризуются уменьшением серого вещества в лобных и височных долях, а также таламусе и хвостатом ядре.

В нашей стране также проводились исследования с использованием ВОМ у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и БГ. Универсальным МР-морфометрическим профилем БП является нарастающая атрофия серого вещества головного мозга, которая является неравномерной с точки зрения вовлеченности конкретных церебральных структур: при всех формах БП преобладает атрофия коры лобных долей и утрата серого вещества подкорковых ядер. При ВОМ-исследовании пациентов с БП с деменцией было выявлено статистически значимое уменьшение общего объема серого вещества, объема лобной доли, поясной извилины, стриатума по сравнению с контрольной группой. У больных с более тяжелым когнитивным дефектом атрофия вышеуказанных отделов носила более выраженный характер. При

этом в случае тяжелой деменции атрофические изменения в лобных долях сочетались с атрофией клина и предклинья, сходной с изменениями, выявляемыми при болезни Альцгеймера [Баранова Т.С., 2013].

Наиболее ранним морфометрическим изменением головного мозга, выявляемым у доклинических носителей мутации при БГ, является уменьшение объема серого вещества в скорлупе и островке. По мере прогрессирования процесса у пациентов с клинической стадией БГ церебральная атрофия усиливается в базальных ганглиях и распространяется на ряд корковых регионов, в основном, входящих в подкорково-таламо-кортикальные пути. Нейродегенеративные изменения, как правило, больше выражены в доминантном полушарии [Юдина Е.Н., 2014].

Данные морфометрического анализа в настоящее время во многом противоречивы, поэтому актуальным является дальнейшее развитие данной области.

ГЛАВА 2

Общая характеристика больных и методов исследования

В настоящей работе представлены данные комплексного нейропсихологического и инструментального обследования 73 пациентов с УКР. В группу контроля вошли 27 здоровых добровольцев, не имеющих признаков системных и неврологических заболеваний. При анализе полученных данных все обследуемые были разделены на 5 групп (таб. 1):

Таблица 1. Характеристика участников исследования.

	УКР сосудистого генеза (ДЭ)	Постинсультные УКР	УКР смешанного генеза	УКР нейродегене ративного генеза	Группа контроля
Количество человек в группе	37	15	8	13	27
Возраст, лет	68,49±8,17	57,66±2,60	72,29±7,34	69,76±7,99	67,56±8,29
Муж/жен	19/18	8/7	1/7	8/5	14/13

Порядок проведения клинического обследования.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН, все участники перед выполнением обследования подписали информированное согласие.

Для постановки диагноза УКР использовались критерии, принятые R.Petersen и соавт. в 1997 г.:

1. жалобы пациентов на нарушение когнитивных функций;
2. отсутствие выраженного нарушения повседневной активности, обусловленного когнитивным дефектом;

3. 0,5 баллов по Клинической рейтинговой шкале деменции;
4. отсутствие объективных данных по критериям DSM-IV, свидетельствующих о наличии деменции.

Также все пациенты имели менее 25 баллов и более 17 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCa).

Пациенты отбирались в группу с сосудистыми (ДЭ) УКР при наличии следующих дополнительных критериев:

1. наличие сосудистых факторов риска;
2. более 7 баллов по ишемической шкале Хачинского [Hachinski et al., 1975];
3. наличие у пациента ДЭ: по анамнестическим, клиническим данным и результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга сосудистых изменений головного мозга в виде лейкоареоза и/или лакунарных инфарктов.

Пациенты отбирались в группу с постинсультными УКР при наличии следующих дополнительных критериев:

1. наличие у пациента ишемического инсульта: по анамнестическим данным и результатам МРТ головного мозга;
2. развитие когнитивного дефицита произошло после перенесенного НМК;
3. временные сроки после перенесенного НМК составили от 3 до 15 месяцев.

Диагноз УКР нейродегенеративного генеза (по альцгеймеровскому типу) ставился у пациентов с УКР, следуя критериям Национального института старения и Ассоциации болезни Альцгеймера (The National Institute on Aging

and the Alzheimer's Association) 2011 года [Alberta M. et al, 2011], исходя из которых, к подтвержденному диагнозу УКР добавлены следующие дополнительные критерии:

1. отсутствие других причин когнитивного снижения;
2. наличие у пациента расширения субарахноидальных пространств в височных долях или отсутствие видимых изменений головного мозга по данным МРТ.

При наличии у пациента по данным МРТ как сосудистых изменений головного мозга в виде лейкоареоза и/или лакунарных инфарктов, так и нейродегенеративных изменений по типу атрофии височных долей головного мозга ставился диагноз УКР смешанного генеза.

Критериями исключения были:

1. наличие противопоказаний к проведению МРТ (наличие кардиостимулятора, имплантов внутреннего и среднего уха, металлических(намагничиваемых) клипсов и стентов, металлических инородных тел, имплантов и постоперационных конструкций, беременности, клаустрофобии).
2. КН, развившиеся в результате других причин, которые могли бы привести к их возникновению. В исследование не были включены пациенты с заболеваниями щитовидной железы, витаминной недостаточностью (В12, фолаты), травмами головного мозга, психическими, системными заболеваниями, рассеянным склерозом, инфекционными заболеваниями центральной нервной системы, опухолями, эпилепсией, интоксикациями (алкогольная болезнь и др.); а также другими нейродегенеративными заболеваниями, кроме БА.
3. наличие у пациента выраженной афазии, препятствующей объективной клинической оценке состояния когнитивных функций.

4. наличие у пациента гемодинамически значимого стеноза внутренних сонных артерий (более 70%) по результатам дуплексного сканирования магистральных артерий головы (ДСМАГ).

Всем обследуемым проводился соматический и неврологический осмотр, изучался анамнез заболевания и анамнез жизни, как со слов самого пациента, так и его родственников или близких людей. Во время сбора анамнеза обязательной являлась оценка сопутствующих соматических заболеваний, типа течения заболевания, определение колебания выраженности КН, оценка бытовых и профессиональных навыков пациента, наличие поведенческих и аффективных расстройств. Были проведены лабораторные исследования: общий анализ крови (ОАК), гормоны щитовидной железы, биохимический анализ крови (глюкоза, электролиты, креатинин, мочеви́на, АСТ, АЛТ, холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, витамин В12, фолаты, RW, ВИЧ). Для определения наличия и степени выраженности атеросклероза всем больным было проведено ДСМАГ.

Нейропсихологическое обследование пациентов.

Всем пациентам было проведено расширенное нейропсихологическое обследование, включающее исследование зрительного и слухового гнозиса, различных составляющих праксиса, оптико-пространственной деятельности, импрессивной и экспрессивной речи, письма, счета, памяти и интеллектуальных операций с качественной и количественной оценкой полученных результатов при помощи следующих методик: Монреальская шкала оценки когнитивных функций, тест вербальных ассоциаций, тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, проба Шульте, методика запоминания 10 слов, методика опосредованных ассоциаций, батарея лобной дисфункции, тест рисования часов [Shulman et al., 1986], госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Комплексное нейропсихологическое обследование пациентов позволило определить состояние ВПФ у обследуемых. Интерпретация результатов нейропсихологического обследования была проведена с применением теории А.Р.Лурии о структурно-функциональных блоках головного мозга (1969 год).

МРТ головного мозга.

Каждому пациенту было проведено МРТ головного мозга в стандартных режимах с использованием T1, T2, T2d-f, T2 FLAIR, T1-MPR на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Германия). Оценивались наличие, степень выраженности и локализация лейкоареоза, наличие лакунарных инфарктов, постинфарктных изменений головного мозга, наличие и степень расширения ликворных пространств (ЛП) головного мозга. Для анализа (в режиме T2 FLAIR) состояния белого вещества головного мозга была использована модифицированная шкала Fazekas: 0- отсутствие изменений белого вещества, 1- лейкоареоз легкой степени, 2 – средний лейкоареоз, 3- выраженный лейкоареоз. При оценке степени расширения ликворных пространств использовалась следующая градация: 0 - не расширены, 1 - слабо расширены, 2 - умеренно расширены, 3- выраженное расширение ЛП.

Воксель-ориентированная морфометрия.

Для определения морфологических изменений объема вещества головного мозга всем пациентам с УКР, за исключением больных с постинсультными УКР, проводился ВОМ анализ структурных изображений, которые были получены с помощью последовательности T1-MPR на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Германия). Параметры сканирования: TR= 1940 мс, TE= 3,1 мс, угол отклонения FA=8, FOV=25x25, матрица= 256x256, толщина среза= 1 мм. Процедура обработки T1-взвешенных изображений с помощью пакета SPM 8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>) в программе Matlab17

включала в себя этап нормализации полученных результатов в стереотаксическом_MNI-пространстве (Montreal Neurological Institute template), сегментации на серое, белое вещество и цереброспинальную жидкость при помощи алгоритма Dartel. Якобиан детерминанты, полученные после нормализации, были использованы для получения модулированных данных по ВОМ, подходящих для сравнения объемов в различных регионах головного мозга. Чтобы нивелировать индивидуальные особенности строения и провести групповой анализ, перед статистической обработкой изображения серого вещества каждого обследуемого были подвергнуты сглаживанию («smoothing») с изотропией Гауссера ядра 8 мм полной ширины на полувысоте. Расчет общего объема серого вещества производится при помощи утилиты Easy Volumes (http://www.sbirc.ed.ac.uk/LCL/LCL_M1.html).

Для визуализации результатов ВОМ, вывода данных статистического анализа и локализации координат использовалась программа xjView (<http://www.alivelearn.net/xjview8>). Этапы проведения ВОМ проиллюстрированы на рисунке 3.

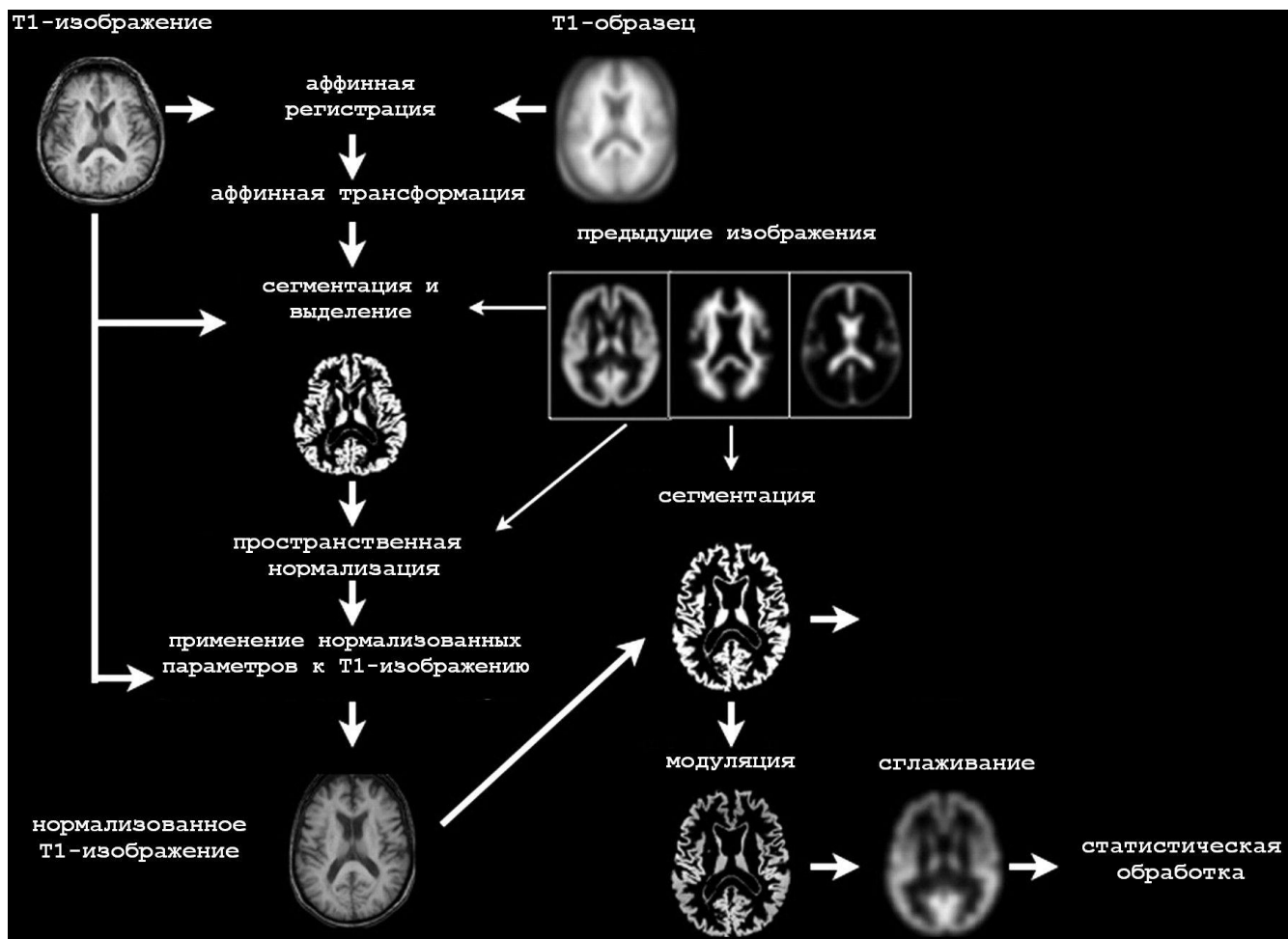


Рисунок 3. Этапы проведения VBM.

Морфометрия регионов интереса.

На основе данных литературы и полученных результатов VBM были выбраны регионы интереса. Для определения объемов серого вещества в зонах интереса с помощью программы WFU_PickAtlas (http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/) были созданы следующие маски в левом и правом полушарии:

- миндалевидное тело;
- хвостатое ядро;
- клин;
- покрышечная часть нижней лобной извилины;
- орбитальная часть нижней лобной извилины;
- треугольная часть нижней лобной извилины;

- средняя лобная извилина;
- верхняя лобная извилина;
- гиппокамп;
- парагиппокампальная извилина;
- язычная извилина;
- островок;
- таламус;
- верхняя височная извилина;
- средняя височная извилина;
- нижняя височная извилина;
- бледный шар;
- скорлупа;
- прецентральная извилина;
- дополнительное моторное поле;
- верхняя теменная доля;
- нижняя теменная доля.

Расчет объема серого вещества в каждом из регионов интереса производится при помощи утилиты EasyVolumes. Для графического отображения масок была использована программа BrainNetViewer (<http://www.nitrc.org/projects/bnv>). Последующая статистическая обработка проводилась в программе IBM SPSS Statistics v.20. Области наложения масок в зонах интереса представлены на рисунке 4. Следующим этапом были рассчитаны объемы серого вещества в выбранных масках.

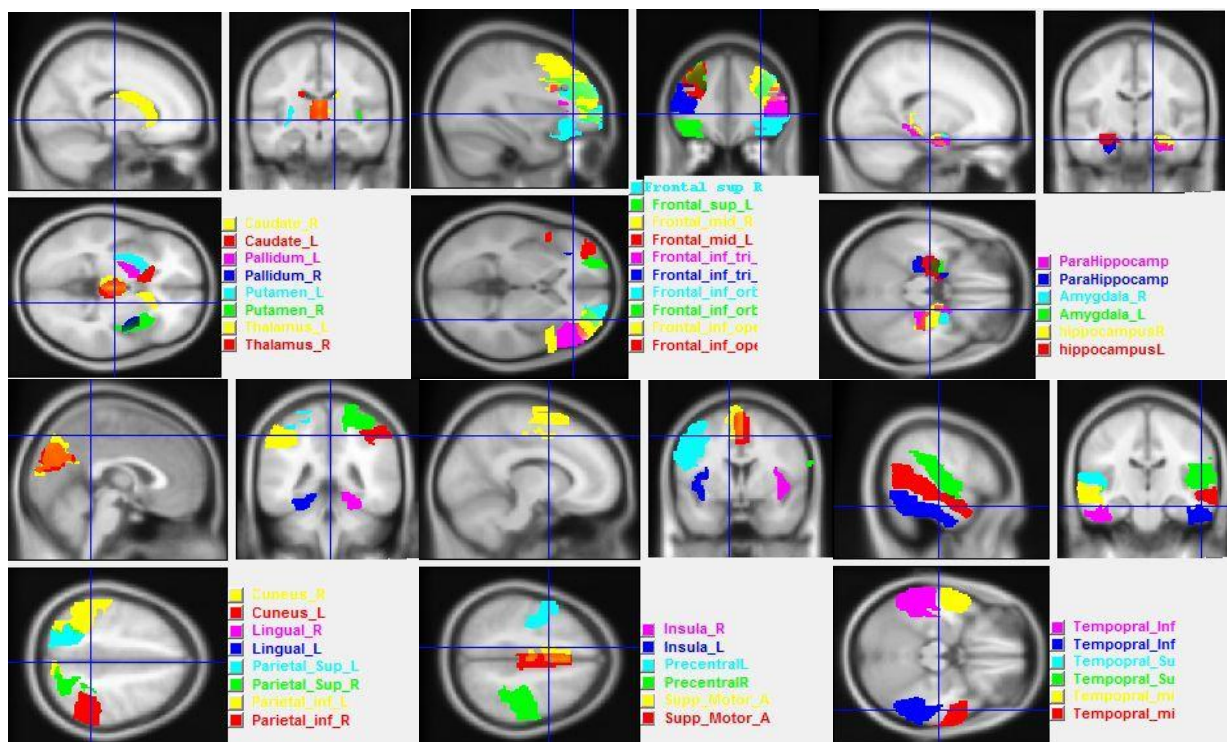


Рисунок 4. Области наложения масок в регионах интереса.

Статистический анализ.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы статистической обработки данных IBM SPSS Statistics v.20. Рассчитывались и анализировались средние значения, стандартные отклонения, медианы, максимальные и минимальные значения в выборках. Для выявления отличий между двумя независимыми выборками был использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Для анализа связи между различными численными признаками использовалась ранговая корреляция Спирмена. Для проведения оценки степени преобладания вида когнитивных нарушений в каждой из групп был проведен кластерный анализ методом k-средних. Алгоритм k-средних заключается в построение кластеров, расположенных на возможно больших расстояниях друг от друга.

При статистической обработке ВМ-изображений были использованы два параллельных статистических анализа: 1) на пиковом уровне – когда каждый воксель сравнивается с другими вокселями, что порождает большую ошибку первого рода; 2) на кластерном уровне – сравнение кластеров, т.е. групп

вокселей, что приводит к уменьшению числа сравнений и уменьшению ошибки первого рода, но происходит потеря чувствительности при локализации измерений. Для обоих уровней приводится значение некорректированного p . Пример результата статистической обработки ВОМ-изображения на пиковом и кластерном уровне приведен на рисунке 5.

Сравнение объемов серого вещества в регионах интереса проводилось с применением критерия Манна-Уитни. Для выявления значимых корреляций между клинико-нейропсихологическими данными и объемом серого вещества в регионах интереса был применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для определения чувствительности и специфичности метода ВОМ был использован статистический метод - ROC-анализ.

После наложения масок в регионах интереса и определения объемов серого вещества в зонах интереса был проведен ROC-анализ полученных отношений объемов регионов интереса в вокселях к общему объему серого вещества.

Statistics: <i>p-values adjusted for search volume</i>											
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm
p	c	$p_{FWE-cor}$	$q_{FDR-cor}$	k_E	p_{uncor}	$p_{FWE-cor}$	$q_{FDR-cor}$	T	(Z_E)	p_{uncor}	
1.000	11	0.000	0.234	2394	0.000	0.812	0.047	8.11	4.41	0.000	-42 14 -6
						0.825	0.052	8.05	4.39	0.000	-30 9 -23
						0.922	0.119	7.53	4.27	0.000	-45 0 -6
		0.000	0.234	1505	0.000	0.876	0.119	7.80	4.33	0.000	-44 -16 -36
						0.999	0.223	6.28	3.91	0.000	-23 5 -45
						1.000	0.252	5.95	3.81	0.000	-35 -12 -35
		1.000	0.433	56	0.281	0.999	0.223	6.17	3.88	0.000	-59 -10 -20
		1.000	0.663	28	0.449	1.000	0.223	6.15	3.87	0.000	-42 -22 -15
		0.998	0.345	104	0.147	1.000	0.599	5.36	3.60	0.000	32 -10 -23
		1.000	1.000	8	0.707	1.000	0.599	5.31	3.58	0.000	12 -12 57
		0.978	0.345	149	0.087	1.000	0.599	5.14	3.52	0.000	14 2 -21
						1.000	0.599	5.06	3.49	0.000	27 8 -23
		1.000	0.701	13	0.619	1.000	0.599	5.04	3.48	0.000	36 -73 51
		1.000	1.000	7	0.728	1.000	0.632	4.76	3.36	0.000	42 20 -15
		1.000	0.701	11	0.651	1.000	0.789	4.55	3.27	0.001	-39 12 31
		1.000	0.701	16	0.576	1.000	0.789	4.48	3.24	0.001	27 -9 -44

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 4, 14, p = 0.001 (1.000)$
 Extent threshold: $k = 5 \text{ voxels}, p = 0.776 (1.000)$

Degrees of freedom = $[1.0, 10.0]$
 FWHM = 14.7 14.9 15.1 mm mm mm; 9.8 9.9 10.1 (voxels)

Рисунок 5. Пример результата статистической обработки ВОМ-изображений.

ГЛАВА 3

Клинико-нейропсихологический анализ групп пациентов с сосудистыми (ДЭ), смешанными и нейродегенеративными УКР.

3.1. Результаты клинического обследования пациентов.

Общие данные клинического обследования пациентов в группах с УКР сосудистого (ДЭ), смешанного и нейродегенеративного генеза представлены в таблице 2. Данные приведены в процентах.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с УКР.

Сопутствующая патология		УКР сосудистого генеза (ДЭ)	УКР смешанного генеза	УКР нейродегенерати вного генеза
АГ	нет	0 (0%)	1 (12,5%)	2 (15%)
	транзиторная	4 (11%)	3 (37,5%)	3 (23%)
	постоянная	33 (89%)	4 (50%)	8 (61,5%)
Сахарный диабет		12 (32%)	1 (12,5%)	2 (15%)
Атеросклероз		31 (83,7%)	5 (62,5%)	6 (46%)
Инфаркт миокарда		8 (22%)	1 (12,5%)	0 (0%)
Мерцательная аритмия	Пароксизма льная форма	3 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
	Постоянная форма	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Транзиторная ишемическая атака		7 (19%)	0 (0%)	0 (0%)

3.2. Результаты нейропсихологического обследования пациентов с УКР.

Общие данные по исследованию нейропсихологического профиля у пациентов представлены в таблице 3. Приведены медианы данных, в скобках указаны квантили. Различия между группами проводились с применением критерия Манна-Уитни.

Таблица 3. Нейропсихологическая характеристика пациентов с УКР.

Нейропсихологические шкалы		УКР сосудистого генеза (ДЭ)	УКР смешанного генеза	УКР нейродегенеративного генеза	Группа контроля	
Возраст, лет		68,49±8,17	72,29±7,34	69,76±7,99	67,56±8,29	
Муж/жен		19/18	7/1	8/5	14/13	
MoCa		23[20,5;23,5] ##£	19 [17;20]*£	21 [18;21]#£	28[26,5; 28,5]	
Субтест MoCa зрительно-конструктивные навыки (баллы)		3 [3;4]*£	2 [2;3]*£	3 [2;4]£	5[4,5; 5,0]	
Батарея лобной дисфункции (баллы)		16 [15;17]£	12 [6;14]£	16 [15;17]£	18[17;18]	
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (баллы)		12 [10;17]£#	12,5 [6,75;15,5]£	8 [7;12,5]£#	6 [7,5;8]	
Внимание	Субтест Векслера повторение цифр (баллы)	9 [7;11]£	9 [6;12]£	9 [8;11]£	12[12;13]	
Память	Тест 10 слов (кол-во слов)	1 попытка	3 [3;4]£	3[2;5]£	3 [2;3]£	5[5;6]
		5 попытка	5 [4;7]£	5 [3;6]£	5 [3;6]£	9[9;9]
		Отсроченное воспроизведение	1 [0;3]£	1 [0;5]£	1 [0;5]£	6[5;7]
	Субтест MoCa память (баллы)		1,50 [0;3]£	0 [0;1]£	0,50 [0;2,25]£	5[4;5]
	Ассоциативная память (баллы)		6 [3,75;8]##£	3 [0;7]*£	0 [0;3]#£	12[11;12,5]
Беглость речи (количество слов)	Литеральные ассоциации	8 [5;10]£	6 [2;8]£	8 [5;11]£	13[11,5;14,5]	
	Категориальные ассоциации	10 [6;12]*£	6 [3;9]*£	9 [6;12]£	15[12;17,5]	

Примечание: Достоверные отличия 1 и 2 групп * p<0,05

Достоверные отличия 1 и 3 групп # p<0,05

Достоверные отличия 2 и 3 групп ¥ p<0,05

Достоверные отличия от контрольной группы £ p<0,05

При сравнении групп по возрасту при помощи критерия Манна-Уитни значимых различий получено не было (УКР сосудистого генеза (ДЭ)/УКР смешанного генеза $p=0,215$; УКР сосудистого генеза (ДЭ)/УКР нейродегенеративного генеза $p=0,739$; УКР нейродегенеративного генеза/УКР смешанного генеза $p=0,345$; УКР сосудистого генеза (ДЭ)/группа нормы $p=0,428$; УКР нейродегенеративного генеза/группа нормы $p=0,348$; УКР смешанного генеза/группа нормы $p=0,135$).

При сравнении групп по полу при помощи критерия хи-квадрат Пирсона значимых различий также не было получено (УКР сосудистого генеза (ДЭ)/УКР смешанного генеза $p=0,659$; УКР сосудистого генеза (ДЭ)/УКР нейродегенеративного генеза $p=0,569$; УКР нейродегенеративного генеза/УКР смешанного генеза $p=0,659$; УКР сосудистого генеза (ДЭ)/группа нормы $p=0,073$; УКР нейродегенеративного генеза/группа нормы $p=0,858$; УКР смешанного генеза/группа нормы $p=0,350$).

У всех групп пациентов наблюдалось системное снижение высших психических функций. Наиболее низкий балл по шкале MoCa, преимущественно в субтесте на зрительно-конструктивные навыки, а также по результатам батареи лобной дисфункции и беглости речи показали пациенты со смешанными УКР. Но при этом у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза наблюдался самый низкий балл при исследовании ассоциативной памяти (рис.6).

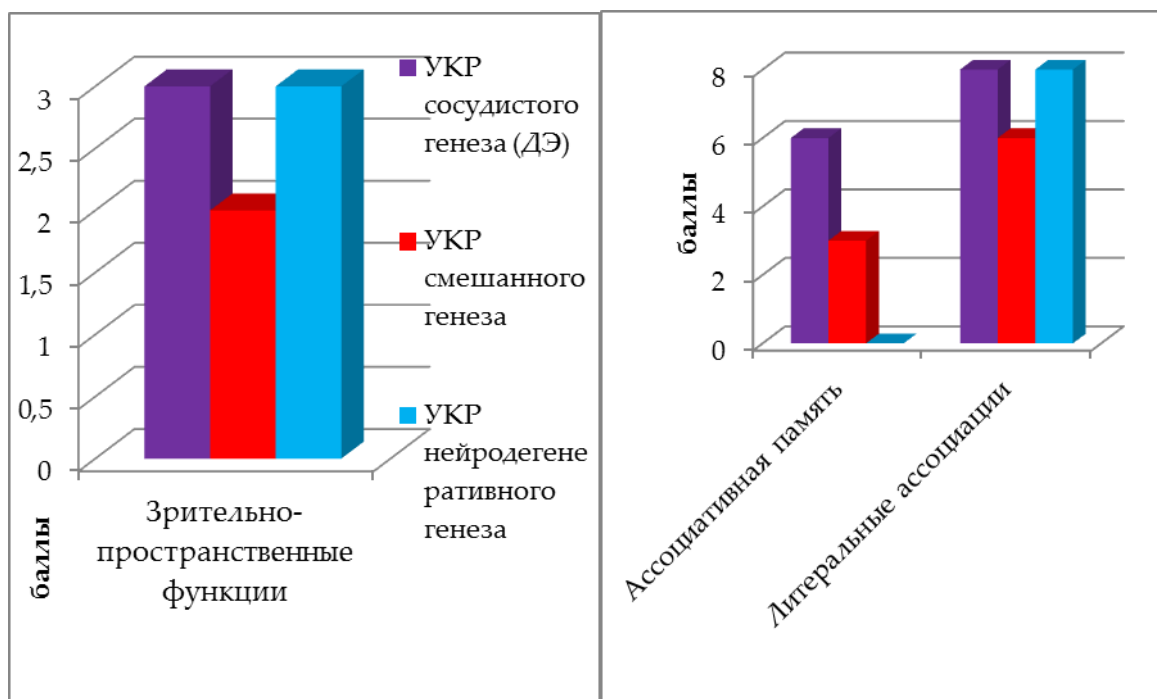


Рисунок 6. Результаты нейропсихологического обследования пациентов с УКР.

Типичные случаи когнитивных нарушений сосудистого (ДЭ) и смешанного генеза представлены в клинических примерах 1 и 2.

Клинический случай 1.

Пациент Ф. 42 лет. Предъявляет жалобы на снижение памяти, нечеткость речи, неустойчивость при ходьбе, нарушение мочеиспускания, онемение в правой кисти.

Анамнез заболевания: около 10 лет беспокоят давящие головные боли в затылочной области, преимущественно в вечернее время. Примерно 10 лет назад отмечалось повышение АД до 200/100 мм рт.ст. Наблюдается у терапевта, постоянно принимает гипотензивную терапию. Адаптирован к 140/80 мм рт.ст. На протяжении последних 2-3 лет стал периодически отмечать онемение в правой руке, неустойчивость при ходьбе, снижение памяти, нечеткость речи и нарушение мочеиспускания.

Неврологический статус: в сознании, менингеальных симптомов нет. Легкая дизартрия. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы D>S. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга пошатывается. Легкая правосторонняя гемигипестезия.

Анализы: ОАК, ОАМ, биохимия крови, В12, фолиевая кислота, коагулограмма, гормоны щитовидной железы, RW, ВИЧ, HBsAg, анти HCV в пределах нормальных значений. Триглицериды 2,07 ммоль/л.

ДСМАГ: данных, свидетельствующих о гемодинамически значимых стенозах не выявлено.

СМАД на фоне приема гипотензивных препаратов: Дневные часы: среднеинтегральное САД 135,7 мм рт.ст., ДАД 99,7 мм рт.ст., Наибольшее САД 158,0 мм рт.ст., ДАД 114,0 мм рт.ст. Ночные часы: среднеинтегральное САД 130,8 мм рт.ст., ДАД 95,4 мм рт.ст., Наибольшее САД 143,0 мм рт.ст., ДАД 108,0 мм рт.ст.

Консультация логопеда: дизартрия легкой степени выраженности.

Нейропсихологическое обследование: больной контактен, ориентирован. Эмоционально-личностная сфера: снижение общего фона настроения, выраженная аспонтанность в произвольной деятельности. Снижение темпа психической деятельности. Истощаемость психических функций. Умеренное снижение слухоречевой памяти. Легкое нарушение счета. Легкое нарушение конструктивно-пространственных функций. МоСа тест 20 баллов.

Данные нейровизуализации (рис. 7):

МРТ-картина множественных лакунарных инфарктов, выраженного лейкоареоза.

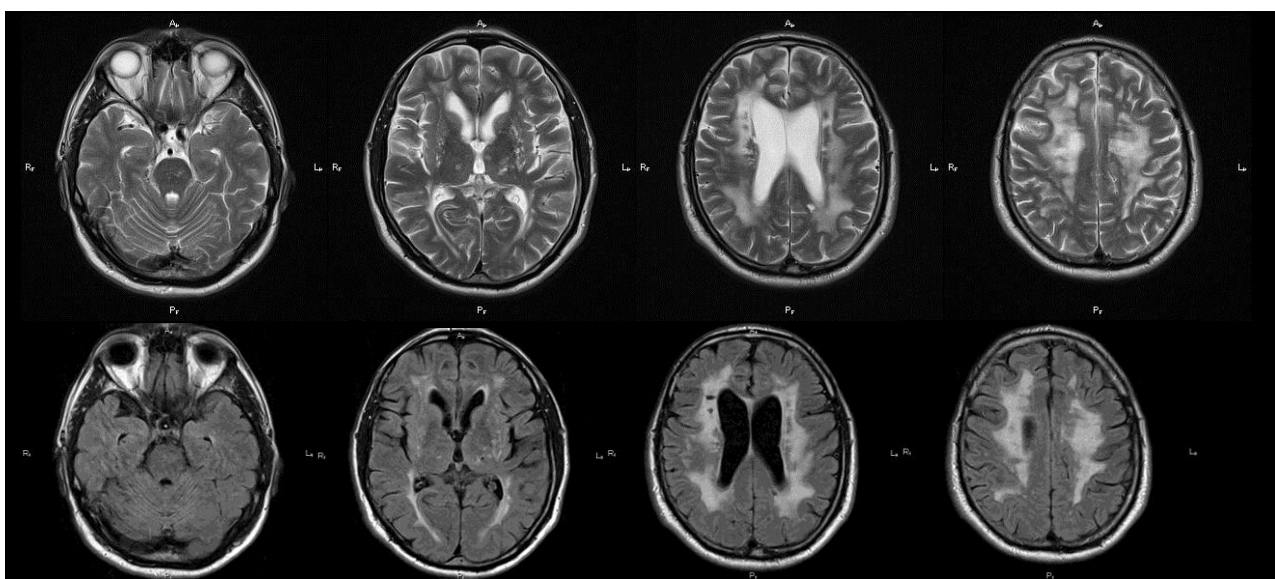


Рисунок 7. Данные нейровизуализации пациента Ф.

Учитывая наличие у пациента легкой очаговой неврологической симптоматики, постепенного нарастания жалоб на снижение памяти, сосудистых факторов риска в виде гипертонической болезни 3 ст., характерных изменений сосудистого характера по данным МРТ: лейкоареоза, множественных лакунарных инфарктов, можно поставить диагноз: Умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза. Гипертоническая энцефалопатия. Гипертоническая болезнь 3 ст., III ст., очень высокий добавочный риск.

Клинический случай 2.

Пациентка П. 76 лет предъявляет жалобы на снижение памяти, концентрации внимания, головную боль, неустойчивость при ходьбе.

Анамнез заболевания: В течение многих лет страдает артериальной гипертонией: цифры АД не контролировала, гипотензивные препараты не принимала. В течение последних 3 лет беспокоит снижение памяти: стала забывать имена и возраст близких родственников, путаться во времени, местоположении вещей. В течение последнего года появилась неустойчивость при ходьбе, походка стала "как-будто пьяной". На протяжении многих лет беспокоят головные боли: распирающая ГБ затылочной локализации, а также стягивающая ГБ лобно-височной локализации симметрично с 2-х сторон.

Неврологический статус: В сознании, менингеальных симптомов нет. Головной боли на момент осмотра нет. Глазные щели D=S, движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Зрачки равные, реагируют на свет. Глоточный рефлекс снижен, дисфагия при проглатывании твердой пищи. Лицо симметрично, язык по средней линии. Парезов нет. Сухожильные рефлексы оживлены, D=S. Патологические кистевые рефлексы с 2-х сторон. Нарушений чувствительности не выявлено. Координаторные пробы выполняет нечетко, большие слева. В позе Ромберга покачивается. Умеренное снижение памяти на текущие события и на события прошлого.

ДС МАГ - негрубые проявления атеросклероза в виде утолщения комплекса интима-медиа и гемодинамически незначимых бляшек. Непрямолинейность хода обеих позвоночных артерий.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования:

ОАК, ОАМ, В12, фолиевая кислота, коагулограмма, гормоны щитовидной железы, RW, ВИЧ, HBsAg, анти HCV – в пределах нормальных значений.

В биохимическом анализе крови повышение уровня холестерина до 7,1 ммоль/л.

ЭКГ: Мерцание предсердий, ЧСС 68 уд в мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Консультация нейропсихолога: ведущим синдромом нарушения высших психических функций является нарушение памяти по модально-неспецифическому типу, негрубые мнестические трудности, элементы семантической афазии. Шкала МоСа 21 балл.

МРТ головного мозга: расширение субарахноидальных пространств в височных долях, изменения в обоих полушариях мозга, характерные для дисциркуляторной энцефалопатии (рис.8).

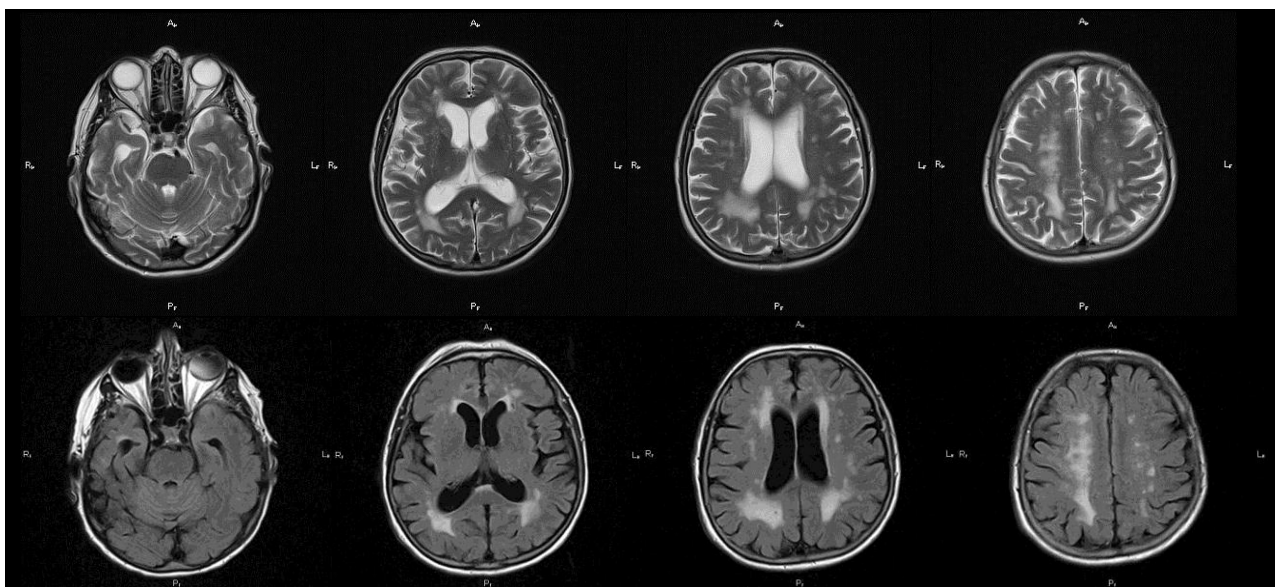


Рисунок 8. Данные нейровизуализации пациентки П.

Учитывая наличие у пациентки как сосудистой, так и нейродегенеративной патологии, был поставлен диагноз: энцефалопатия смешанного генеза (сосудистая, первично-дегенеративная). Умеренные когнитивные расстройства. Гипертоническая болезнь II ст.1ст. ИБС: Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, нормосистолия.

Всем больным с УКР и обследуемым лицам группы контроля было проведено исследование слухоречевой памяти по методике запоминания 10 слов А.Р. Лурии. Снижение слухоречевой памяти отмечалось у всех

пациентов с УКР. Во всех группах отмечалось выраженное снижение отсроченного воспроизведения. При анализе характера кривых памяти в группе с нейродегенеративными УКР кривая носила характер плато, пациенты двух других групп характеризовались медленным нарастанием объема запоминаемых слов. Приведены медианы данных, в скобках указаны квартили. Сравнение с группой контроля проводилось с применением критерия Манна-Уитни. Достоверных различий в сравнении между группами с УКР не выявлено. Результаты представлены в таблице 4, на рисунке 9.

Таблица 4. Результаты теста 10 слов у пациентов в группах с УКР различного генеза.

Тест 10 слов попытки	УКР сосудистого генеза (ДЭ)	УКР смешанного генеза	УКР дегенеративного генеза	Группа контроля
1 (количество слов)	3 [3;4]*	3[2;5]*	3 [2;3]*	5[5;6]
2(количество слов)	4 [3;5,5]*	3,5 [2,25;4]*	4 [3;5,5]*	6 [6;7]
3(количество слов)	4 [4;6]*	3,5 [3;4,75]*	5 [3,5;5,5]*	7 [6,5;7,5]
4 (количество слов)	5 [4;6]*	4,5 [4;5,75]*	5 [4;6]*	7 [7;8]
5 (количество слов)	5 [4;7]*	5 [3;6]*	5 [3;6]*	9[9;9]
6 (отсроченное воспроизведение)	1 [0;3]*	1 [0;5]*	1 [0;5]*	8[8;7]

*достоверные отличия от контрольной группы

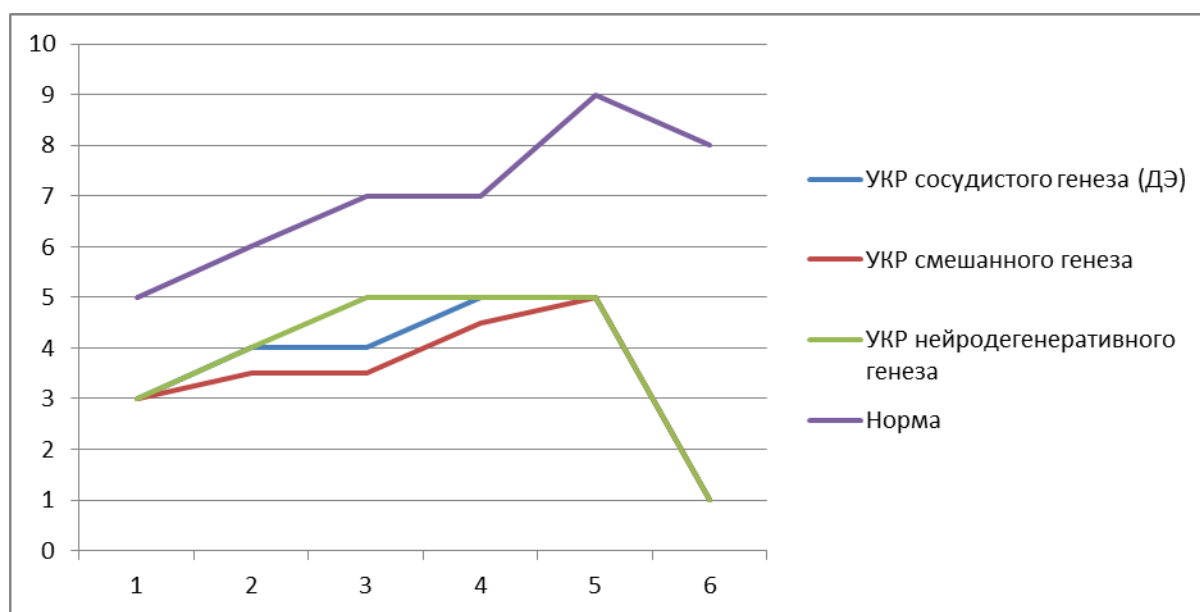


Рисунок 9. Кривые памяти по результатам теста 10 слов у пациентов с УКР.

Исследование функции активного внимания проводилось при помощи таблиц Шульте. При выполнении таблиц Шульте, начиная уже со второй таблицы, темп сенсо-моторных реакций и концентрации внимания в группе пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР по сравнению с остальными больными с УКР был ниже, по мере проведения испытания у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР быстрее истощалась умственная работоспособность. Приведены медианы данных, в скобках указаны квартили. Сравнение с группой контроля проводилось с применением критерия Манна-Уитни. Достоверных различий в сравнении между группами с УКР не выявлено (таб.5, рис.10).

Таблица 5. Результаты исследования по таблицам Шульте у пациентов с УКР и группы контроля.

Таблица Шульте попытка	УКР сосудистого генеза	УКР смешанного генеза	УКР дегенеративного генеза	Группа контроля
1	66 [51,5;75,5]*	71,5 [54,25;84]*	56,5 [40,75;89,25]*	42 [39;45]
2	62 [55;80]*	64,5 [51,25;68,25] *	64 [40,5;82,25]*	42 [40,5;44]

3	75 [50;83]*	60 [48;69]*	69,5 [41,75;91]*	44 [41;47,5]
4	75 [62;87]*	66 [55,75;82,25] *	66,5 [45,5;107,5]*	45 [43,5;49,5]
5	73 [55,5;84,5]*	57 [53,75;92,25] *	75,5 [44,25;113,75]*	47 [44,5;48,5]

* достоверные отличия от контрольной группы

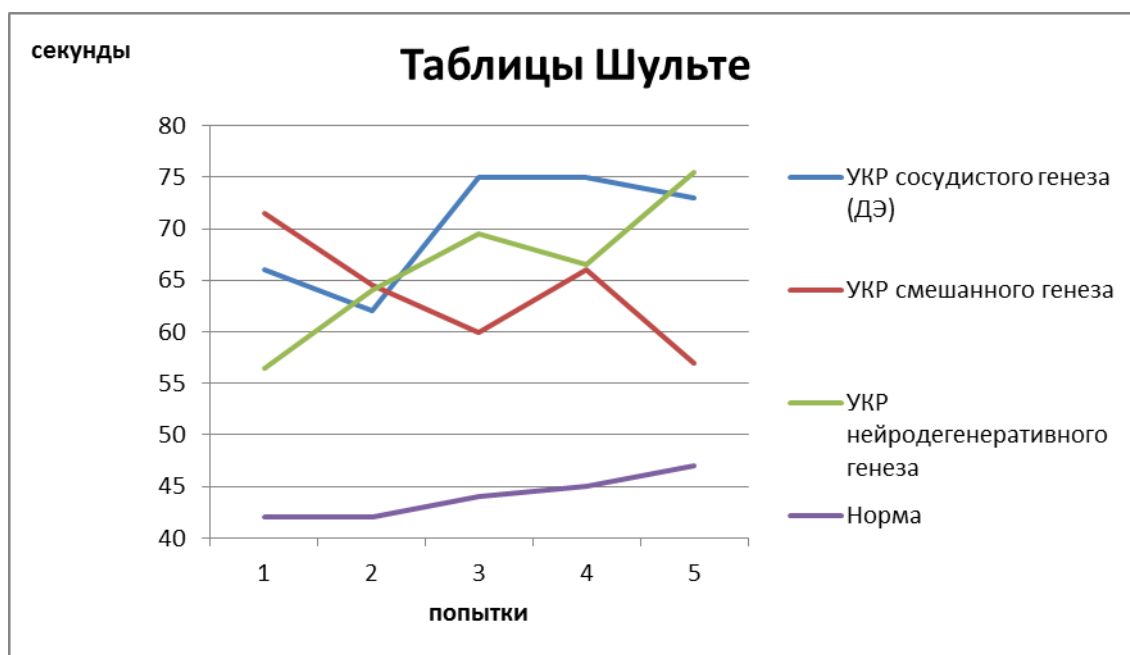


Рисунок 10. Графическая кривая выполнения таблиц Шульте пациентами с УКР.

3.3. Сосудистые УКР. Корреляции шкал памяти с клиническими данными.

В группе пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР отмечались достоверные различия по критерию Манна-Уитни между пациентами с транзиторной и постоянной АГ и субтестом МоСа память ($p=0,008$; $z= -2,634$), между наличием атеросклероза и субтестом МоСа название ($p=0,022$; $z= -2,298$), 1 таблицей Шульте ($p=0,043$; $z= -2,020$).

Наличие более выраженной артериальной гипертензии в анамнезе коррелирует с более выраженным снижением памяти, наличие атеросклероза - со снижением функции активного внимания и номинативной

функции речи. Значимые корреляции (с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена) между возрастом и данными нейропсихологического обследования у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР представлены в таблице 6.

Таблица 6. Корреляции возраста и нейропсихологических данных у пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ).

Нейропсихологические тесты	возраст
MoCA	r=-0,371 p=0,004*
СубтестMoCa название	r=-0,114 p=0,423
СубтестMoCa абстракция	r=-0,190 p=0,174
Категориальные ассоциации	r=-0,187 p=0,172
Ассоциативная память	r=-0,264 p=0,035*
10 слов 2 попытка	r=-0,305 p=0,012*
10 слов отсроченное воспроизведение	r=0,267 p=0,029*

*p<0,05

У пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ) отмечались значимые обратные корреляции возраста со шкалой MoCa, тестами на запоминание 10 слов и ассоциативную память.

3.4 Кластерный анализ полученных нейропсихологических данных.

По причине того, что в каждой из групп пациентов выявлялись нарушения во всех когнитивных сферах, для проведения оценки степени преобладания вида когнитивных нарушений в каждой из групп был проведен кластерный

анализ методом К-средних. При помощи кластерного анализа все пациенты по каждому из результатов когнитивных тестов были разделены на 3 кластера в зависимости от выраженности когнитивных нарушений. Были оценены зрительно-пространственная, мнестическая, динамическая сферы, беглость речи, внимание, ассоциативная память и лобная функция. Далее был произведен подсчет пациентов, относящихся ко 2 и 3 кластеру (то есть с наиболее выраженным когнитивным дефицитом в исследуемой сфере), количество пациентов во 2 и 3 кластерах были переведены в процентное отношение.

Мнестические нарушения отмечались у всех пациентов с УКР. Но в группе с УКР нейродегенеративного генеза 92% пациентов имели умеренное нарушение мнестической функции. Лишь для половины больных с сосудистыми (ДЭ) УКР было характерно умеренное нарушение памяти, для остальных – легкое снижение. Нарушение зрительно-пространственной функции было характерно практически в равной степени для половины пациентов с УКР сосудистого (ДЭ) и нейродегенеративного генеза (50 и 54% соответственно), тогда как 87,5% пациентов с УКР смешанного генеза показали умеренное и выраженное нарушение зрительно-пространственной функции. Беглость речи и лобная функция в равной степени были нарушены у пациентов с УКР сосудистого (ДЭ) и нейродегенеративного генеза (34 и 31% и 47 и 46% соответственно) и у 75% с УКР смешанного генеза. Функция активного внимания была нарушена у половины пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ), 75% пациентов с УКР смешанного генеза и лишь у 31% пациентов с УКР нейродегенеративного генеза (рис.11).

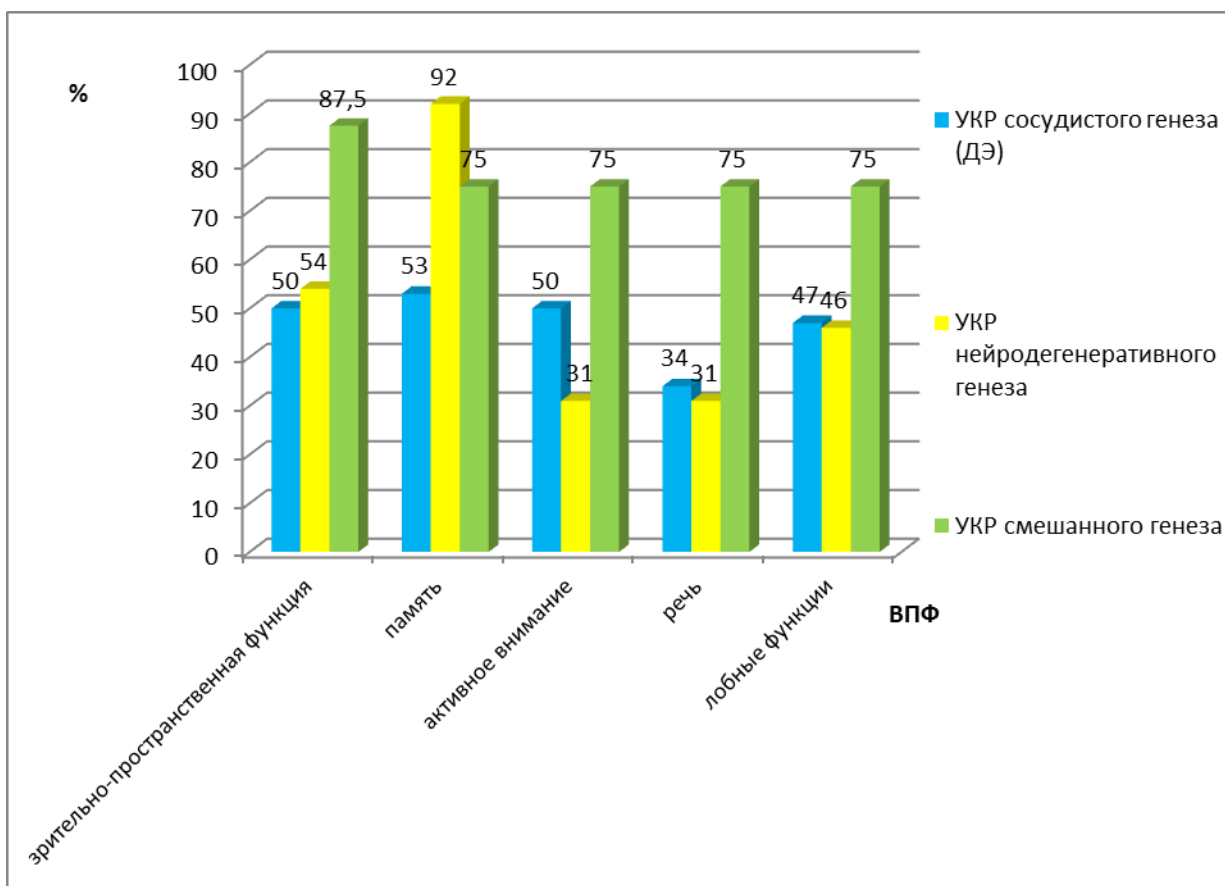


Рисунок 11. Результаты кластерного анализа у пациентов с УКР.

УКР сосудистого генеза, вследствие ДЭ, имеют как отличительные, так и сходные черты с нейродегенеративными УКР. Как у тех, так и у других пациентов, отмечаются мнестические нарушения. Но при этом только для половины больных с сосудистыми (ДЭ) УКР характерно умеренное или легкое нарушение памяти. У пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР отмечаются дефицит внимания, регулирующей функции и замедление психомоторной активности, что хорошо заметно при выполнении таблиц Шульте. По мере проведения испытания темп сенсо-моторных реакций и концентрации внимания у этих пациентов ниже, быстрее истощается умственная работоспособность. Почти все пациенты с УКР нейродегенеративного генеза имеют умеренные и более выраженные нарушения памяти в сравнении с другими группами. Пациенты с УКР смешанного генеза показывают нарушения во всех когнитивных сферах практически в равной степени.

ГЛАВА 4

Постинсультные умеренные когнитивные расстройства

Были изучены основные демографические и клинические характеристики пациентов с постинсультными УКР, такие как пол, возраст, наличие сосудистых факторов риска: артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза, дислипидемии; кардиальной патологии (табл. 7).

Таблица 7. Характеристика пациентов с постинсультными УКР.

Демографические факторы и факторы риска	Пациенты с постинсультными УКР
Средний возраст (лет)	57,66±2,60
Пол (муж/жен)	8 мужчин/7 женщин
Артериальная гипертензия (абс. и %)	13 (86,6%)
Сахарный диабет(абс. и %)	2 (15,4%)
Мерцательная аритмия(абс. и %)	5 (33,3%)
Гиперлипидемия(абс. и %)	10 (66,6%)

У значительной части пациентов отмечалось наличие сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, гиперлипидемия. Генез НМК у 4 пациентов - кардиоэмболический, у 3 - атеротромботический, у 2 пациентов - лакунарный, у одного пациента НМК развилось в результате диссекции основной артерии, у 5 пациентов причину НМК выяснить не удалось.

У пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями была выявлена отрицательная корреляция показателей шкалы MoCa и цифр максимального артериального давления ($p=0,016$, $r=-0,608$, по Спирмену) (рис.12).

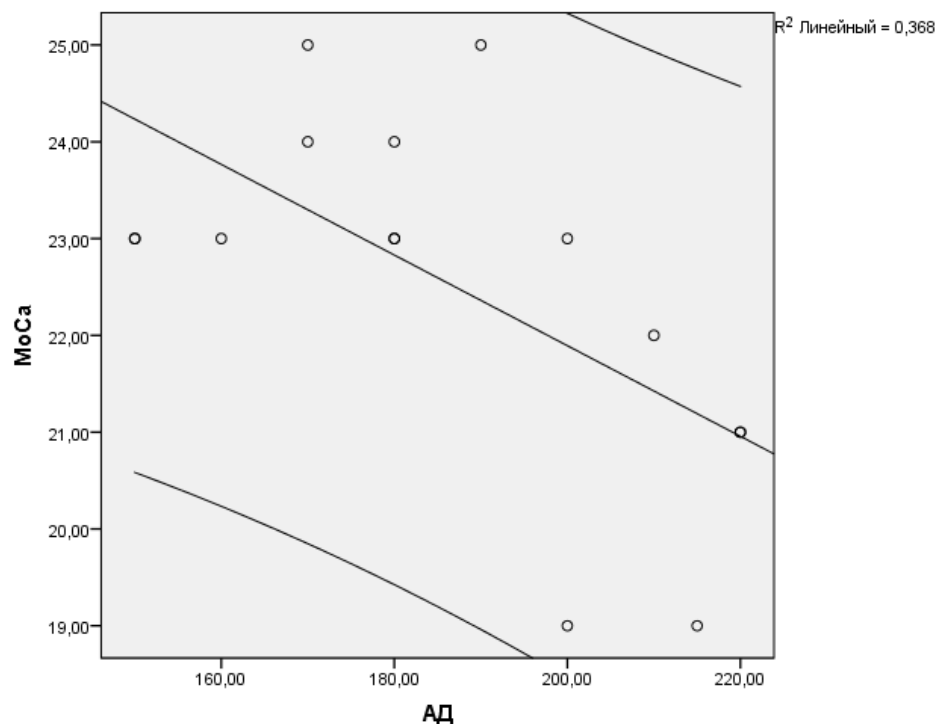


Рисунок 12. Зависимость максимального уровня артериального давления от баллов по Монреальской шкале когнитивных функций.

По результатам проведенного исследования у 4 пациентов (№3-№6) когнитивные нарушения развились после инфаркта в теменно-затылочной области и были представлены преимущественно умеренными нарушениями пространственных функций и легкими мнестическими трудностями. Поражение в бассейне ЗМА (в области гиппокампа) у четырех пациентов (№1, №8, №11, №13) проявлялось умеренными нарушениями мнестических функций и зрительно-пространственных функций. У двух пациентов (№9 и №12) с локализацией очага в лобной доле (нижняя лобная извилина) клиническая картина была представлена нарушениями планирования, умеренными нарушениями слухо-речевой памяти, при этом не отмечалось нарушения ассоциативного мышления и опосредованного запоминания, у одной пациентки выявлялись выраженные зрительно-пространственные нарушения (в субтесте MoCa на зрительно-конструктивные навыки, состоящим из части В теста слежения, копирования фигуры и теста рисования часов). У трех больных (№10, №14, №15) с таламическими

инфарктами отмечалось снижение ассоциативной памяти, у двух из них наблюдалась лобная дисфункция, в то же время зрительно-пространственные функции оставались практически сохранными. У двух пациентов (№2 и №7) когнитивные нарушения развились после перенесенного НМК в области внутренней капсулы и были представлены умеренными мнестическими нарушениями, снижением ассоциативной памяти и нарушением лобной функции (13 и 14 баллов по FAB). У пациентов с наличием очага в таламусе отмечалось значимое снижение лобной функции по шкале FAB в сравнении с пациентами с поражением теменно-затылочных областей ($p=0,012$, $Z=-2,503$, критерий Манна-Уитни) (рис. 13,14; таб. 8, 9).

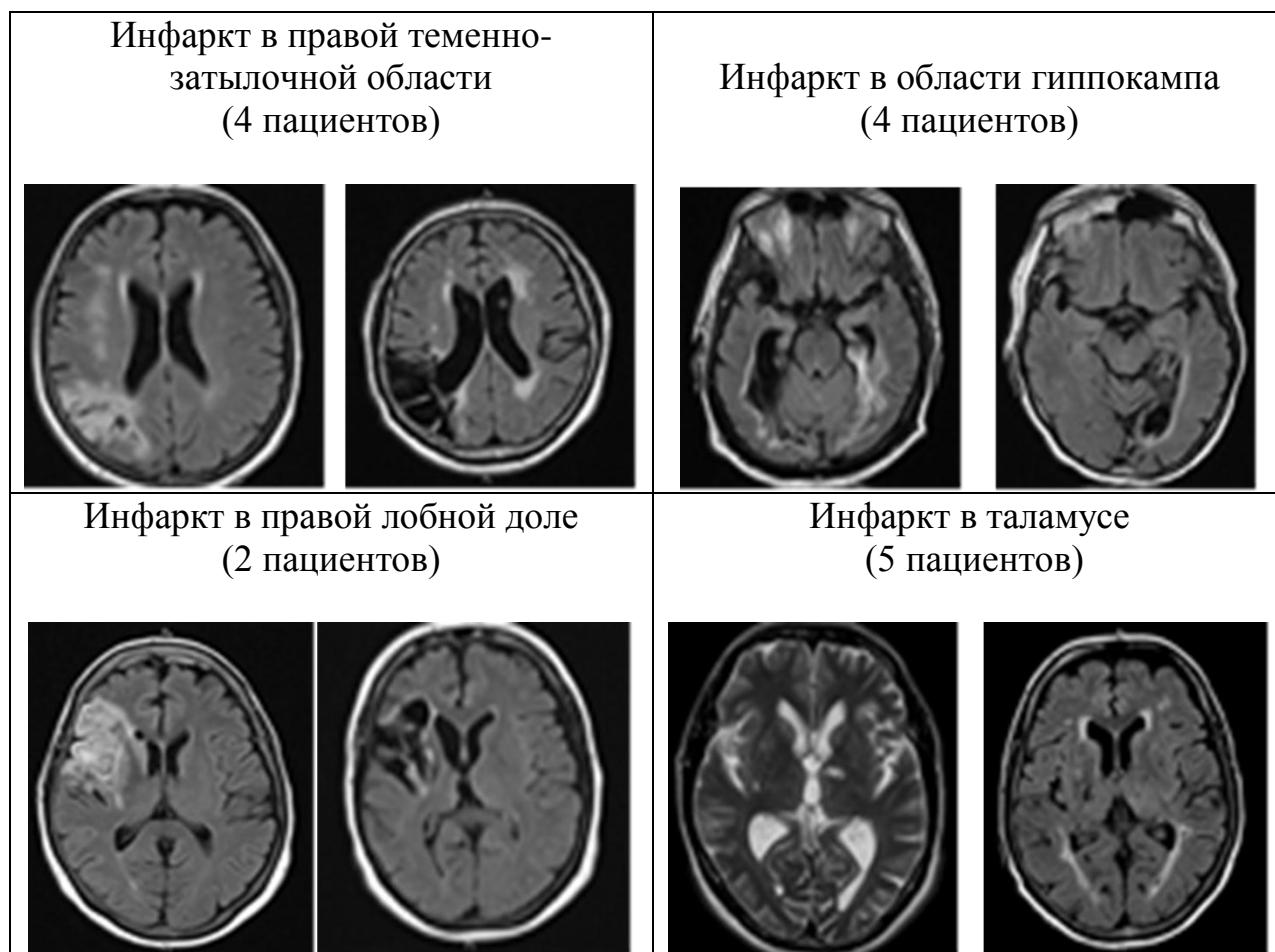


Рисунок 13. Нейровизуализационная характеристика больных в группе с постинсультными УКР.

Таблица 8. Результаты нейропсихологического обследования пациентов с постинсультными УКР.

тесты	Теменно-затылочная область	Гиппокамп	Лобная доля	Таламус
MoCa	23,00± 1,63	20,75±3,30	24,50± 0,71	21,60±0,89
Субтест MoCa Зрительно-пространственные функции	2,75±0,50	1,5±1,29	2,50±2,12	3,20±0,87
Субтест MoCa Память	2,00±2,16	0,25±0,50	2,00±1,41	1,20±1,30
Методика опосредованного запоминания	8,50±3,70*	4,00±3,61*¥	10,50±3,54¥**	5,20±4,15**
Тест 10 слов (средний балл)	4,88±1,68	3,63±1,58	5,75±1,71	4,50±1,74
Тест вербальных ассоциаций	7,75±2,67	8,00±3,38	11,50±2,38	10,10±3,41
Таблицы Шульце (средний балл)	93,85±24,81	93,20 ±18,47	103,50±62,32	64,72±20,12
FAB (Батарея лобной дисфункции)	16,75 ±0,50#	16,75±0,96 ¥ ##	14,50±0,71 ¥#	14,60±1,52 ##

Примечание:

Достоверные отличия 1 и 2 групп * $p < 0,05$

Достоверные отличия 3 и 4 групп ** $p < 0,05$

Достоверные отличия 2 и 3 групп ¥ $p < 0,05$

Достоверные отличия 1 и 4 групп £ $p < 0,05$

Достоверные отличия 1 и 3 групп # $p < 0,05$

Достоверные отличия 2 и 4 групп ## $p < 0,05$

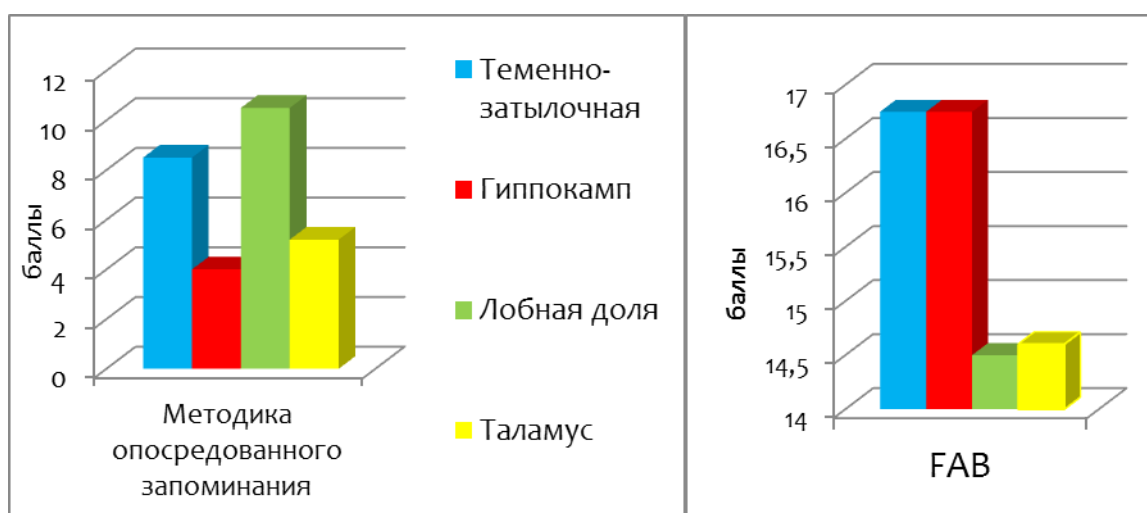
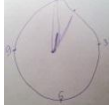
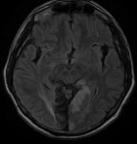

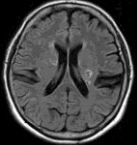

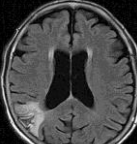

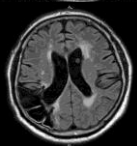
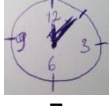
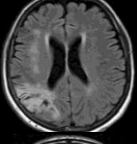

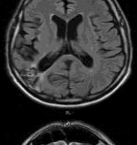

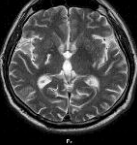

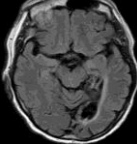
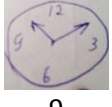
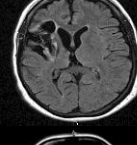
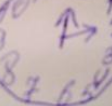
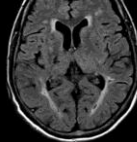


Рисунок 14. Нейропсихологические особенности больных с постинсультными УКР.

Таблица 9. Характеристика пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями.

Пациенты (№)	Исполнительные функции		Память				шкалы	МРТ
	Тест рисования часов (баллы)	Субтест МоСа зрительно-конструктивные навыки (баллы)	Субтест МоСа память (баллы)	Тест 10 слов		Опосредованное Запоминание (баллы)	FAB (баллы)	
				Оперативная память (баллы)	Отсроченное Воспроизведение (баллы)			
	Норма							
	10	5	5	10	10	15	16-18	
1	 5	1	1	3	0	7	18	
2	 4	3	1	6	1	11	13	
3	 7	3	1	4	2	6	17	
4	 5	3	2	6	3	7	17	
5	 7	3	5	6	6	14	17	
6	 8	2	0	4	5	7	16	
7	 4	2	2	4	0	7	14	
8	 5	3	0	5	4	5	16	
9	 9	4	3	5	5	8	15	
10	 9	3	3	4	4	5	15	

11	Невозможно из-за зрительных нарушений	Невозможно из-за зрительных нарушений	0	5	6	Невозможно из-за зрительных нарушений	17	
12	 3	1	1	7	5	13	14	
13	 8	2	0	4	0	0	16	
14	 8	4	0	4	3	0	14	
15	 9	4	0	6	6	3	17	

Клинический случай 3.

Пациент П. 41 года предъявляет жалобы на снижение памяти, выпадение полей зрения слева, периодические головокружения.

Анамнез: около 10 лет отмечает периодические головные боли, распространяющиеся на шею справа, боли имеют пронзающий характер. Несколько лет страдает артериальной гипертензией с повышением цифр АД до 150/100 мм рт. ст. 29 сентября 2009 года в дороге в дневное время внезапно возникло онемение левой руки и ноги, длившееся около 20 минут, отмечал легкое головокружение. Симптоматика самостоятельно регрессировала. Приехав домой, ночью отметил слабость в левой руке и ноге, головокружение, пошатывание при ходьбе. По СМП был госпитализирован в больницу по месту жительства. МРТ головного мозга от 2009 года: зона инфаркта в правой височно-затылочной области с распространением на валик мозолистого тела и таламус справа. Постепенно состояние улучшилось. Повторное ухудшение 02.04.2013 г., когда утром после пробуждения пожаловался на неинтенсивную головную боль, через 2 часа возникла дезориентация во времени и месте, потеря левой половины зрения. Был госпитализирован по месту жительства. При МРТ головного мозга выявлен свежий инфаркт в бассейне всей правой ЗМА,

постинфарктные изменения в зоне кровоснабжения левой ЗМА. В неврологическом статусе отмечалась левосторонняя гемианопсия, мнестические нарушения. Во время нахождения в стационаре пациентом и его родственниками было отмечено снижение памяти на текущие события, выраженные сложности в запоминание новой информации. Был выписан домой. Дома плаксив, тревожен, себя обслуживает полностью, но нуждается в уходе.

Неврологический статус: Сознание ясное. Глазные щели $D=S$, зрачки $S=D$. Движения глазных яблок в полном объеме. Установочный горизонтальный нистагм. Левосторонняя верхне-квадрантная гемианопсия. Лицо симметричное в покое и при мимических пробах. Язык при высовывании слегка отклоняется влево. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы на руках и ногах живые, $d=s$. Патологических пирамидных рефлексов нет. В пробе Ромберга пошатывается. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Четких расстройств чувствительности не отмечается. Функции тазовых органов контролирует. Умеренные когнитивные нарушения.

Данные обследования: ОАК, ОАМ, биохимия крови, В12, фолиевая кислота, коагулограмма, гормоны щитовидной железы, RW, ВИЧ, HBsAg, анти HCV в пределах нормальных значений.

MPT головного мозга (Рис.15): постинфарктные изменения в бассейне обеих ЗМА.

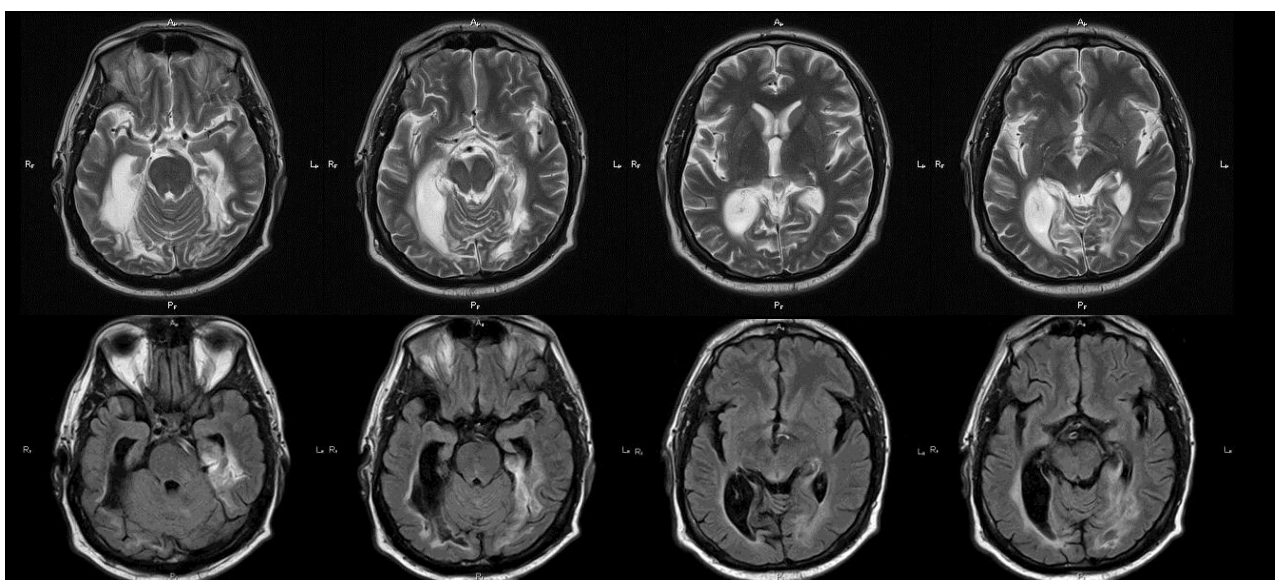


Рисунок 15. Данные нейровизуализации пациента П.

КТ – ангиография: Кровоток по задним соединительным артериям не определяется. Отмечается асимметрия просветов ПА. Кровоток по правой ЗМА дистальнее сегмента P1 не определяется (окклюзия). Данных за наличие аневризм и артериовенозной мальформации не получено.

Эхокардиография: Дилатация всех камер сердца. Расширение корня аорты. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка преимущественно за счет межжелудочковой перегородки. Проплапс митрального клапана гемодинамически незначимый. Признаки атеросклероза восходящего отдела аорты.

Окулист: ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу. Левосторонняя верхне-квadrантная гемианопсия.

Нейропсихологическое обследование: больной контактен, ориентирован. Эмоционально-личностная сфера: снижение общего фона настроения. Умеренное снижение слухоречевой памяти (рис.16). Оценка зрительно-пространственных функций затруднена из-за зрительных нарушений. Шкала MoCa 23 балла.

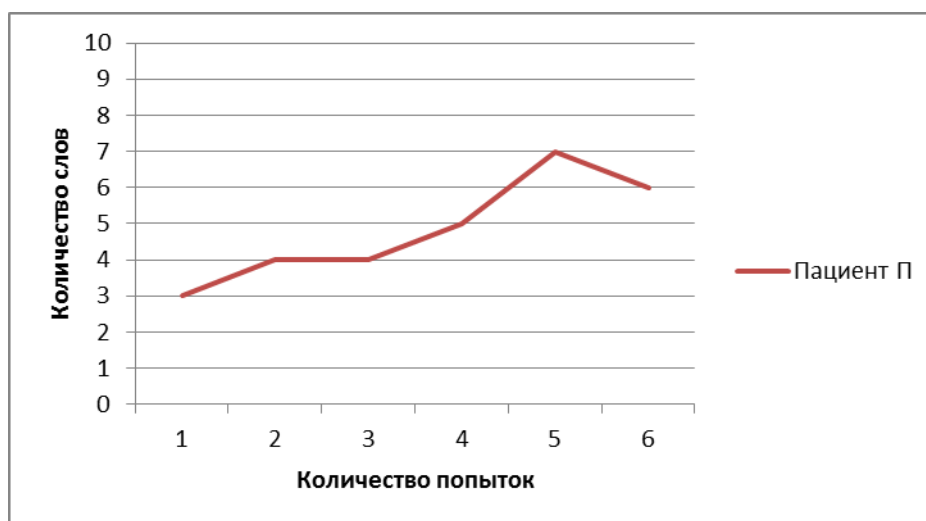


Рис. 16. Тест 10 слов. Кривая памяти пациента П.

Нарушение мнестической функции у пациента в основном связано с поражением структур гиппокампа вследствие инфаркта в бассейне обеих ЗМА.

ДИАГНОЗ: Последствия повторных нарушений мозгового кровообращения в бассейне правой задней мозговой артерии с развитием инфарктов в затылочной доле и зрительном бугре от 30.09.09г, в бассейне левой ЗМА от 2.04.201. Окклюзия правой задней мозговой артерии на участке P1

вследствие диссекции. Постинсультные когнитивные нарушения. Левосторонняя верхне-квадрантная гемианопсия. Артериальная гипертензия.

Анализ характера КН у пациентов с НМК показал, что они в той или иной мере затрагивают все сферы когнитивной деятельности. Определялись достоверные различия в ассоциативной памяти, которая была преимущественно снижена у пациентов с инфарктами в области гиппокампа и таламуса и лобной дисфункции, достоверное снижение которой отмечалось в группах у пациентов с очагами в лобной доле и таламусе. При анализе результатов теста в подгруппах отмечалось преобладание зрительно-пространственных нарушений и мнестических нарушений у пациентов с инфарктом в области гиппокампа, лобная и динамическая функции были наиболее снижены у пациентов с инфарктами в правой лобной доле, пациенты с инфарктами в теменно-затылочной области характеризовались умеренными зрительно-пространственными и динамическими нарушениями и лишь легкими мнестическими расстройствами, пациенты с очагами в таламусе показали умеренные мнестические нарушения и лобную дисфункцию, что может быть связано с повреждением связей таламуса с гиппокампом и префронтальной областью. Таким образом, постинсультные КН по своей природе носят гетерогенный характер. Их клинические проявления обусловлены локализацией очага повреждения.

ГЛАВА 5

Результаты нейровизуализационного обследования пациентов

5.1. МРТ характеристики пациентов. Оценка диффузных и очаговых изменений в режиме T2 FLAIR.

Проводился анализ данных МРТ в режиме T2 FLAIR у пациентов с УКР. Оценивались наличие, степень выраженности и локализация лейкоареоза, количество лакунарных инфарктов, наличие и степень расширения ликворных пространств головного мозга. В соответствии с критериями отбора пациентов, у пациентов в группе с сосудистыми (ДЭ) когнитивными нарушениями наблюдалось преобладание лейкоареоза и лакунарных инфарктов, тогда как у пациентов в группе с нейродегенеративными и смешанными УКР отмечалось расширение ликворных пространств (Рис.17,18,19).

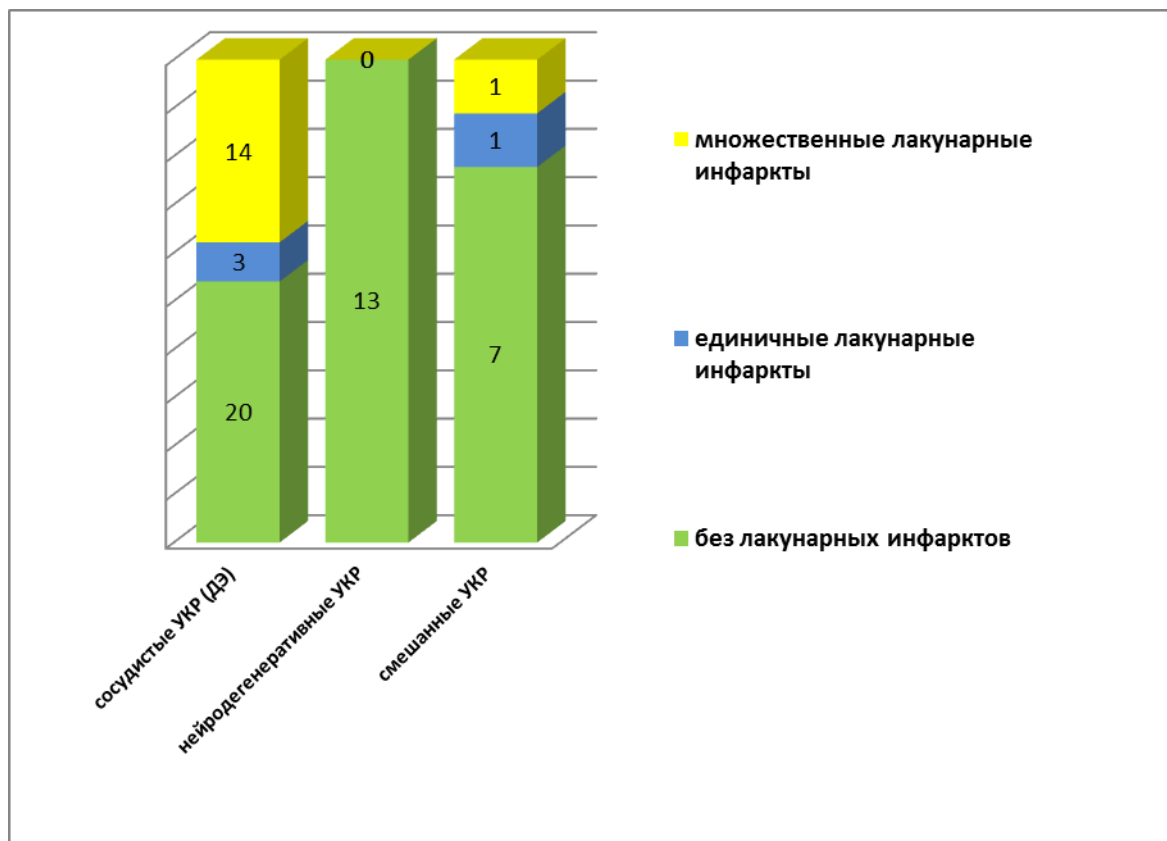


Рисунок 17. Оценка количества лакунарных инфарктов у пациентов с УКР.

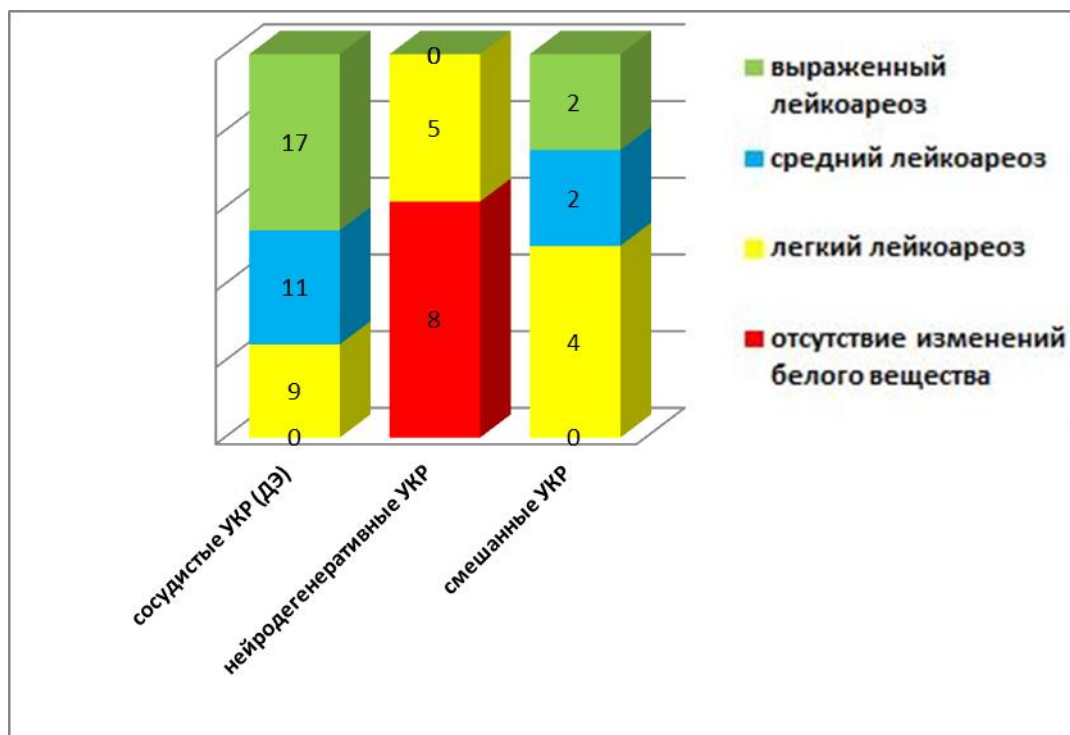


Рисунок 18. Наличие и степень выраженности лейкоареоза у пациентов с УКР.

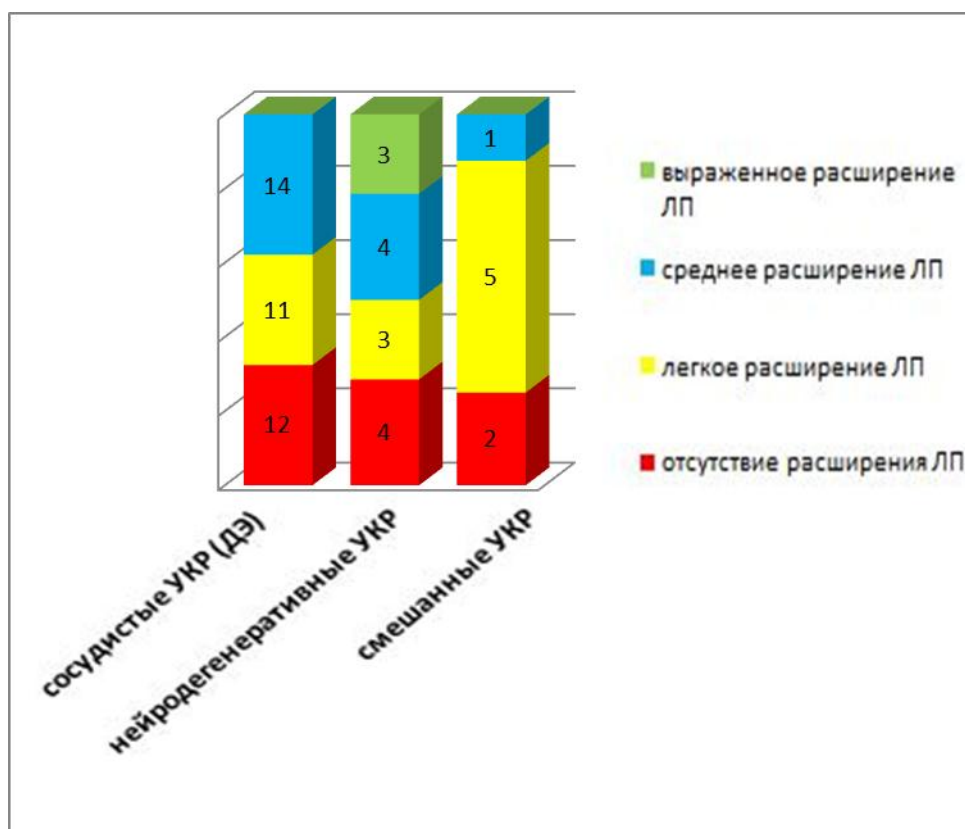


Рисунок 19. Оценка степени расширения ликворных пространств у пациентов с УКР.

5.2 Нейровизуализационная оценка пациентов с применением метода воксель-ориентированной морфометрии.

5.2.1 Сравнение общего объема серого вещества.

В начале проведения исследования у всех испытуемых была произведена оценка объемов серого вещества в вокселях. Расчет общего объема серого вещества производился при помощи утилиты EasyVolumes. Объем серого вещества между группами статистически значимо (критерий Манна-Уитни) не отличался (таб.10).

Таб.10 Сравнение общего объема серого вещества в 4 группах.

Показатели	Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	Группа УКР смешанного генеза	Группа УКР нейродегенеративного генеза	Группа нормы
Объем серого вещества, воксели	192178,00 [182488; 207588,5]	179087,00 [178129, 5;202234,5]	192355,00 [172398; 191353,75]	188795,00 [177109; 208595]

5.2.2 ВОМ у пациентов с УКР.

Для определения морфологических изменений объема вещества головного мозга у пациентов с УКР проводилась ВОМ. Для анализа ВОМ были использованы структурные изображения, которые были получены с помощью последовательности T1-MPR с толщиной среза 1 мм. По результатам ВОМ у пациентов в группе с УКР сосудистого генеза (ДЭ) в сравнении с группой контроля отмечалось уменьшение объемов серого вещества в области (таб.10):

1. обеих постцентральных извилин;
2. правой прецентральной извилины;
3. правого добавочного моторного поля;
4. правой верхней теменной доли;
5. правого клина.

У пациентов в группе с УКР смешанного генеза в сравнении с группой контроля отмечалось уменьшение объемов серого вещества в области:

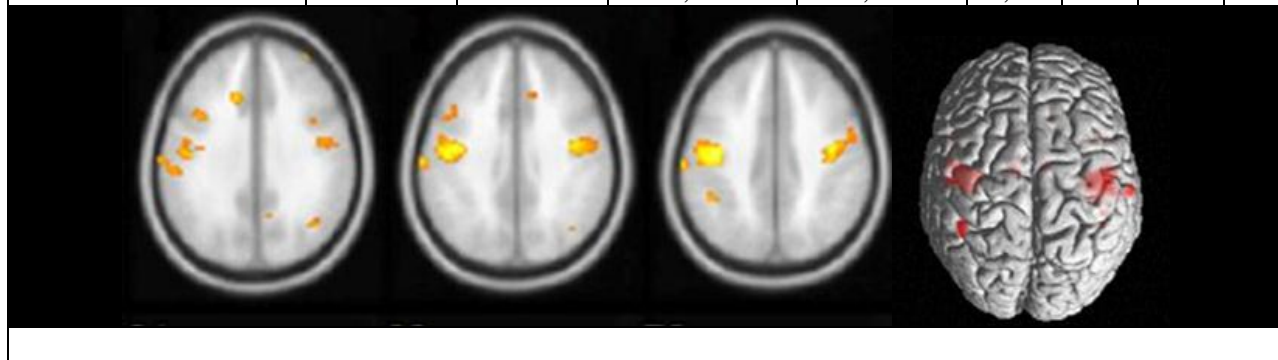
1. левой орбитальной части нижней лобной извилины;
2. правой верхней лобной извилины;
3. обеих височных долей.

У пациентов в группе с УКР нейродегенеративного генеза в сравнении с группой контроля отмечалось уменьшение объемов серого вещества в области:

1. обоих гиппокампов;
2. островков;
3. височных долей;
4. правой нижней теменной доли.

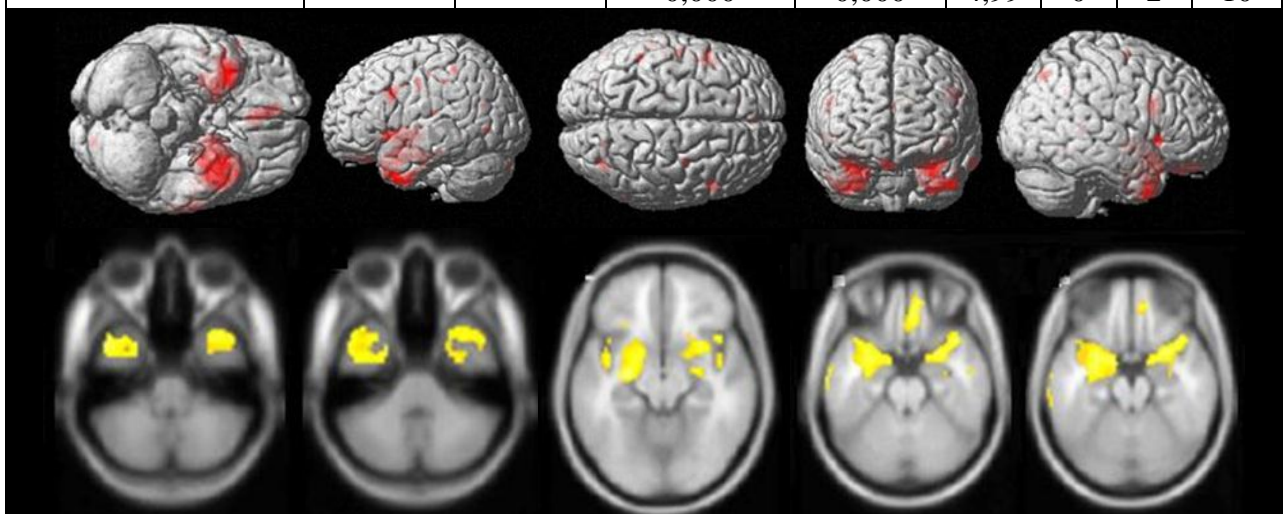
Таблица 10. Результаты ВОМ у пациентов с УКР в сравнении с группой контроля.

Зона мозга	полушар ие	Различие объемов (воксели)	P Uncorrected (кластерный уровень)	P Uncorrected (пиковый уровень)	T max	X	Y	Z
Пациенты с УКР сосудистого генеза (желтый и красный цвет) в сравнении с группой контроля								
Постцентральная извилина	Л	534	0,008	0,000	4,80	-44	-21	46
	П		0,075	0,000	4,08	41	-21	48
Прецентральная извилина	П	210	0,075	0,000	3,61	42	-10	45
Добавочное моторное поле	П	30	0,492	0,000	4,02	11	-10	58
Верхняя теменная долька	П	60	0,325	0,000	4,26	47	-49	63
Клин	П	508	0,047	0,000	3,21	6	-97	-6



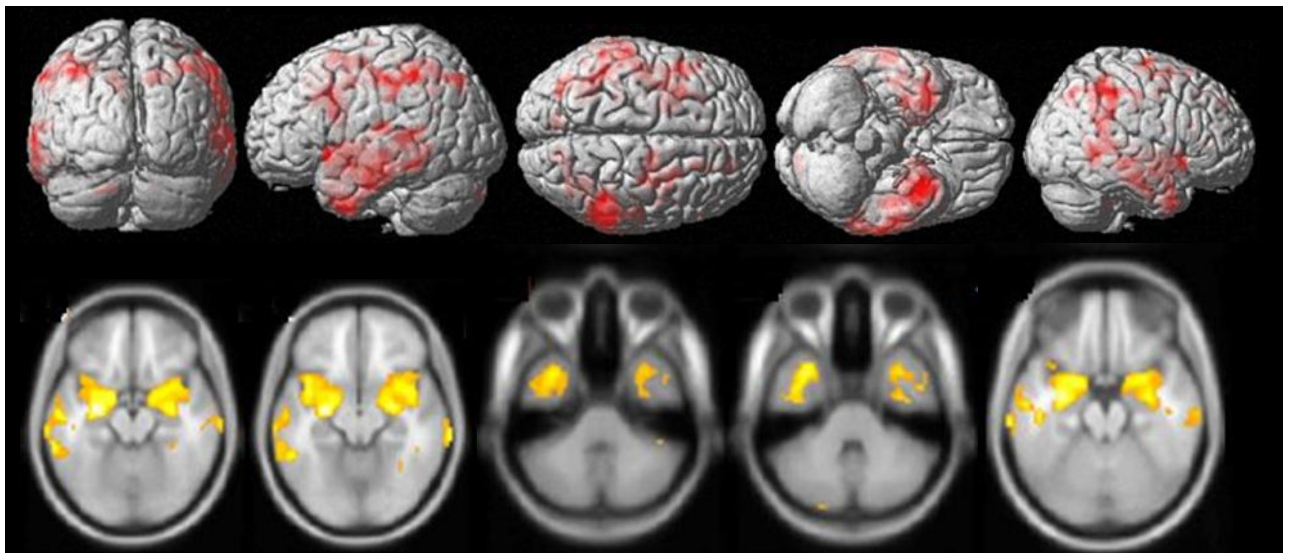
Пациенты с УКР смешанного генеза (желтый и красный цвет) в сравнении с группой контроля

Глазничная часть нижней лобной извилины	Л	158817	0,000	0,000	7,72	-42	15	-6
Верхняя височная извилина	Л		0,000	0,000	7,40	-30	15	-32
Верхняя лобная извилина	П	13	0,635	0,000	4,28	23	36	58
Височная доля	Л	723	0,001	0,000	7,91	-35	-60	6
			0,001	0,000	4,53	-30	-42	13
			0,001	0,000	4,32	-36	-49	3
Височная доля	П	1632	0,000	0,000	4,86	38	-49	1
			0,000	0,000	4,74	35	-38	3
			0,000	0,000	4,99	0	2	10



Пациенты с УКР нейродегенеративного генеза (желтый и красный цвет) в сравнении с группой контроля

Гиппокамп	Л	12271	0,000	0,000	5,68	-29	-10	-15
Гиппокамп	П	1875	0,074	0,005	2,76	32	-10	-17
Островок	Л	12271	0,000	0,000	5,62	-42	-1	-5
					5,17	-42	14	-8
Островок	П	8014	0,000	0,000	4,30	42	3	-9
Средняя височная извилина	П	4622	0,000	0,000	4,43	56	-54	1
Верхняя височная доля	Л	1892	0,073	0,013	2,35	-30	9	-32
Верхняя височная извилина	П	37	0,827	0,020	2,13	35	9	-32
Нижняя височная доля	П	209	0,547	0,023	2,08	41	5	-47
	П	5	0,951	0,025	2,04	21	59	-51
Нижняя теменная извилина	П	37	0,827	0,020	2,13	51	-37	46
Нижняя теменная извилина	Л	6099	0,000	0,000	5,14	-47	-42	51



При сравнении объемов серого вещества пациентов в группе с УКР сосудистого генеза (ДЭ) с пациентами группы УКР нейродегенеративного генеза у пациентов с нейродегенеративными УКР отмечалось уменьшение объемов серого вещества в области (таб.11):

1. обоих гиппокампов;
2. левой парагиппокампальной извилины;
3. левой височной доли.

У пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР отмечался меньший объем серого вещества в:

1. обеих постцентральных извилинах;
2. средних лобных извилинах;
3. поясных извилинах;
4. правой прецентральной извилине;
5. треугольной части левой нижней лобной извилины.

При сравнении объемов серого вещества пациентов в группе с УКР сосудистого генеза (ДЭ) с пациентами группы УКР смешанного генеза, у пациентов со смешанными УКР отмечалось уменьшение объемов серого вещества в области:

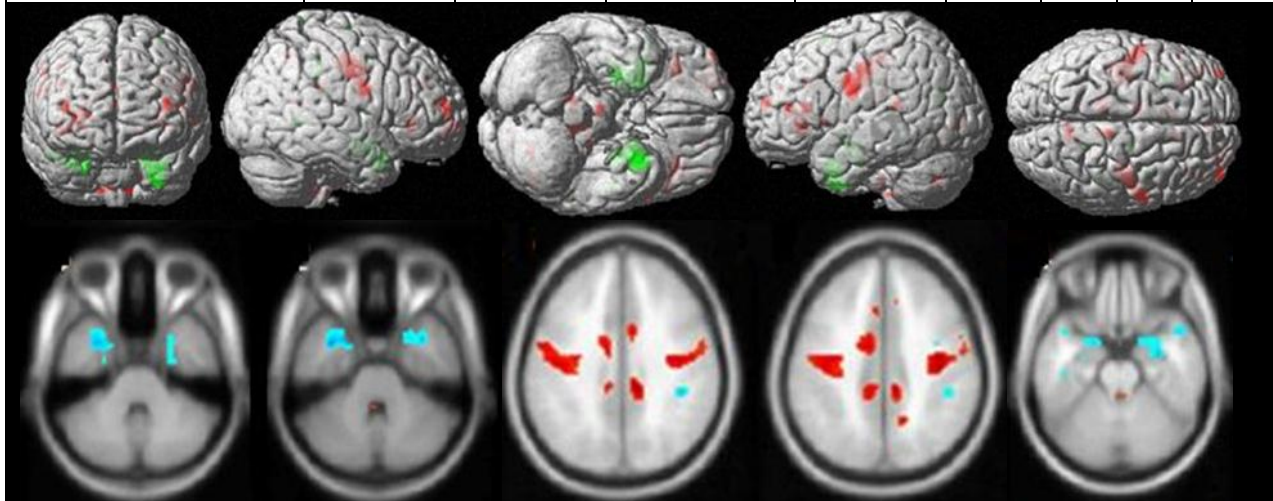
1. обоих гиппокампов;

2. височных долей;
3. левой парагиппокампальной извилине.

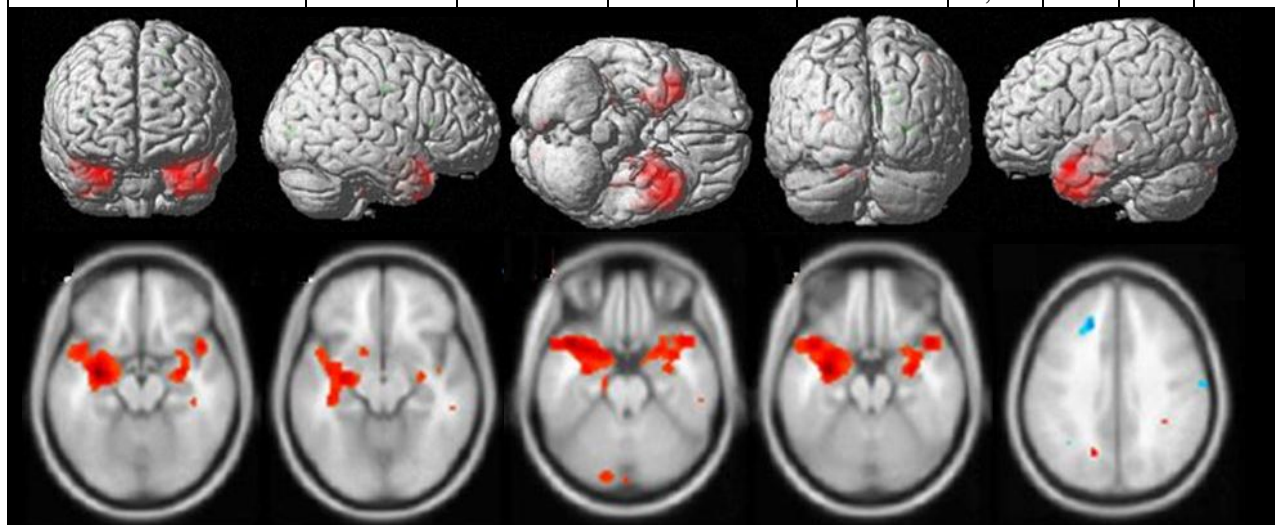
У пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР отмечался меньший объем серого вещества в левой лобной извилине (верхней и орбитальной части нижней), а также в правой теменной дольке.

Таблица 11. Результаты ВОМ у пациентов с УКР в сравнении между группами.

Пациенты с УКР сосудистого генеза в сравнении с группой дегенеративного генеза								
Области уменьшения серого вещества у пациентов с нейродегенеративными УКР (зеленый и голубой цвет) по сравнению с сосудистыми (ДЭ) УКР								
Гиппокамп	П	134	0,146	0,000	4,23	30	-7	-18
Гиппокамп	Л	94	0,219	0,000	4,17	-29	-9	-17
Парагиппокампальная извилина	Л	6	0,784	0,001	3,43	-23	6	-30
Левая височная доля	Л	17	0,615	0,000	3,70	-33	5	-33
Области уменьшения серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР (красный цвет) по сравнению с нейродегенеративными УКР								
Постцентральная извилина	Л	682	0,009	0,000	4,39	-51	-7	25
				0,000	3,58	-39	-16	39
Постцентральная извилина	П	308	0,064	0,001	3,30	45	-13	34
Прецентральная извилина	П		0,064	0,000	4,15	39	-19	42
Средняя лобная извилина	Л	102	0,268	0,000	3,96	-39	57	15
Средняя лобная извилина	П	113	0,244	0,000	3,70	35	33	-3
Треугольная часть нижней лобной извилины	Л	70	0,359	0,000	4,25	-39	41	12
Поясная извилина	П	92	0,292	0,000	4,10	11	-33	37
Поясная извилина	Л	46	0,461	0,001	3,38	-11	-3	39



Области уменьшения серого вещества у пациентов со смешанными УКР (красный цвет) по сравнению с сосудистыми (ДЭ) УКР								
Гиппокамп	Л	2389	0,000	0,000	4,95	-32	-7	-17
Парагиппокампальная извилина	Л		0,000	0,000	4,42	-20	6	-29
Верхняя височная доля	Л		0,000	0,000	4,40	-41	11	-23
Височная доля	П	822	0,002	0,000	4,32	36	5	-30
Гиппокамп	П	36	0,456	0,001	3,52	32	-6	-18
Нижняя височная извилина	Л	72	0,287	0,001	3,52	-54	0	-36
	Л	447	0,688	0,048	3,71	-51	-61	-12
Области уменьшения серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР (голубой цвет) по сравнению со смешанными УКР								
Верхняя лобная извилина	Л	658	0,020	0,001	3,75	-33	51	-17
Орбитальная часть нижней лобной извилины	Л				3,54	-27	35	-9
					3,16	-39	38	-18
Верхняя теменная доля	П	421	0,054	0,001	3,75	33	-76	43
					3,23	26	-69	51
					3,16	39	-66	51



5.2.3. Морфометрия регионов интереса

5.2.3.1 Морфометрия регионов интереса у пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ).

На основе данных литературы и полученных результатов ВОМ были выбраны регионы интереса. Для определения объемов серого вещества в зонах интереса были созданы следующие маски в левом и правом полушарии: миндалевидное тело левое; хвостатое ядро; клин; покрышечная

часть нижней лобной извилины; орбитальная часть нижней лобной извилины; треугольная часть нижней лобной извилины; средняя лобная извилина; верхняя лобная извилина; гиппокамп; парагиппокампальная извилина; язычная извилина; островок; таламус; верхняя височная извилина; средняя височная извилина; нижняя височная извилина; бледный шар; скорлупа; прецентральная извилина; дополнительное моторное поле; верхняя теменная доля; нижняя теменная доля. После наложения маски на интересующую область проводился подсчет объема серого вещества в вокселях, а затем было определено отношение объема серого вещества выбранной области к общему объему серого вещества.

При проведении морфометрии регионов интереса у пациентов в группе с УКР сосудистого генеза (ДЭ) в сравнении с группой контроля (критерий Манна-Уитни) отмечалось уменьшение объемов серого вещества в области:

1. обеих нижних теменных долек;
2. левой прецентральной извилины;
3. правой нижней лобной извилины.

При проведении морфометрии регионов интереса у пациентов в группе с УКР сосудистого генеза (ДЭ) в сравнении с пациентами с УКР смешанного генеза (критерий Манна-Уитни) у пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ) отмечался статистически значимо меньший объем серого вещества в области:

1. обеих клиновидных;
2. средних и верхних лобных извилин;
3. верхней височной извилины.

У пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ) отмечался больший объем серого вещества в:

1. обоих миндалевидных телах;
2. гиппокампах;
3. левой парагиппокампальной извилине.

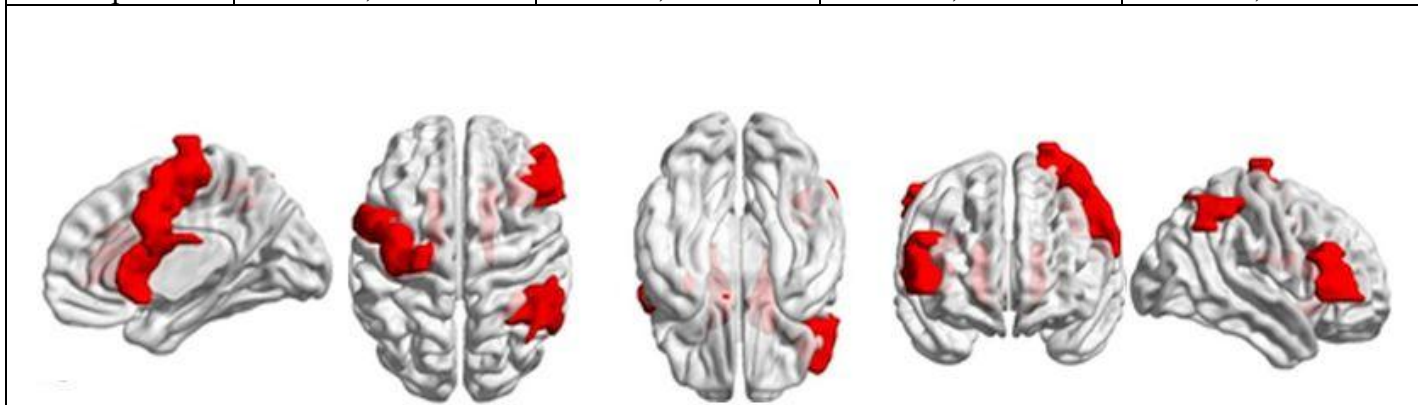
При проведении морфометрии регионов интереса у пациентов в группе с УКР нейродегенеративного генеза в сравнении с пациентами с УКР сосудистого генеза (ДЭ) отмечался статистически значимый (критерий Манна-Уитни) меньший объем серого вещества в области:

1. правого и левого миндалевидных тел;
2. обоих хвостатых ядер;
3. обеих парагиппокампальных извилин;
4. правого и левого гиппокампа.

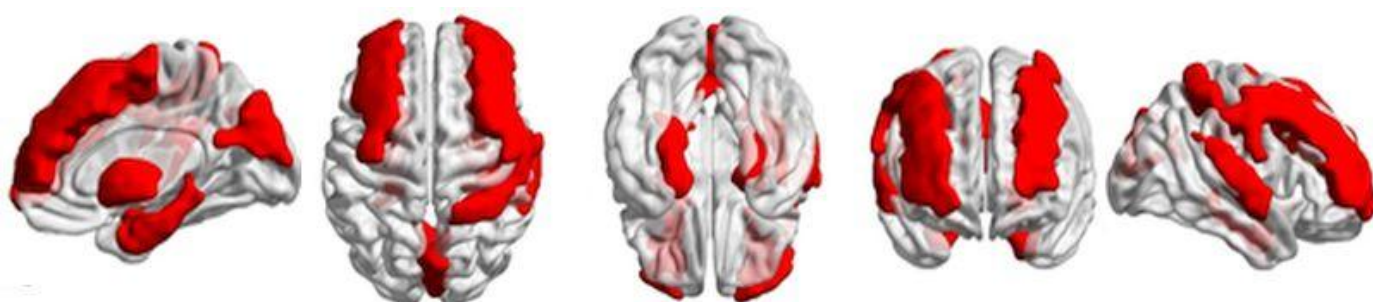
У пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ) по сравнению с пациентами с УКР нейродегенеративного генеза отмечался статистически значимый (критерий Манна-Уитни) меньший объем серого вещества в области правой верхней лобной извилины (таб. 12).

Таблица 12. Результаты сравнения регионов интереса пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ) с группой контроля, группой УКР смешанного и нейродегенеративного генеза.

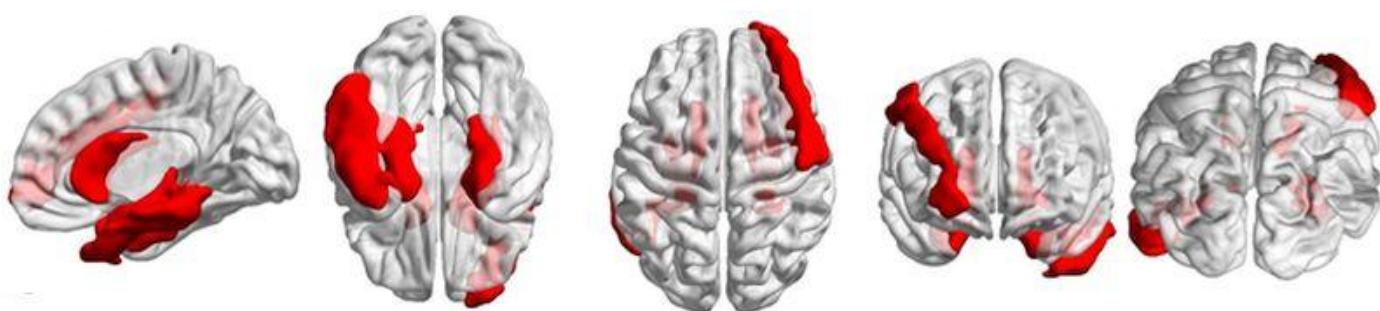
Процентное отношение объема заданной области от общего объема серого вещества, Манн-Уитни	Прецентральная извилина Л	Нижняя теменная доля П	Нижняя теменная доля Л	Треугольная часть нижней лобной извилины П
Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	1,163 [1,124; 1,257]	0,584 [0,561; 0,614]	1,127 [1,085; 1,180]	0,824 [0,789; 0,881]
Группа контроля	1,260 [1,224; 1,318]	0,621 [0,585; 0,676]	1,175 [1,156; 0,120]	0,876 [0,840; 0,930]
Z	-2,783	-2,451	-2,174	-2,146
p	0,005	0,014	0,030	0,032



	Миндалевидное тело Л	Миндалевидное тело П	Средняя лобная извилина Л	Средняя лобная извилина П	Верхняя лобная извилина П	Верхняя лобная извилина Л	Гиппокамп П	Гиппокамп Л
Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	0,187 [0,172; 0,196]	0,152 [0,142; 0,164]	2,261 [2,206; 2,332]	2,428 [2,349; 2,518]	1,716 [1,665; 1,788]	1,595 [1,546; 1,657]	0,693 [0,643; 0,725]	0,681 [0,660; 0,714]
Группа УКР смешанного генеза	0,158 [0,132; 0,183]	0,138 [0,130; 0,149]	2,36257 [2,343; 2,402]	2,540 [2,468; 2,566]	1,812 [1,773; 1,826]	1,666 [1,622; 1,698]	0,634 [0,576; 0,705]	0,635 [0,523; 0,684]
Z	-2,487	-2,005	-2,391	-2,391	-2,230	-2,358	-2,070	-2,743
p	0,013	0,045	0,017	0,017	0,026	0,018	0,038	0,006



	Миндалевидное тело Л	Миндалевидное тело П	Хвостатое ядро Л	Хвостатое ядро П	Верхняя лобная извилина П	Гиппокамп Л	Гиппокамп П
Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	0,187 [0,172; 0,196]	0,152 [0,142; 0,164]	0,655 [0,56; 0,733]	0,629 [0,534; 0,728]	1,716 [1,665; 1,788]	0,681 [0,660; 0,714]	0,693 [0,643; 0,725]
Группа УКР нейродегенеративного генеза	0,157 [0,144; 0,170]	0,127 [0,120; 0,147]	0,571 [0,527; 0,612]	0,578 [0,56; 0,596]	1,809 [1,726; 1,914]	0,613 [0,585; 0,645]	0,622 [0,571; 0,662]
Z	-3,275	-3,005	-2,661	-2,220	-2,024	-3,029	-3,005
p	0,001	0,003	0,008	0,026	0,043	0,002	0,003



5.2.3.2 Морфометрия регионов интереса у пациентов с УКР смешанного генеза в сравнении с группой контроля.

При проведении морфометрии регионов интереса у пациентов в группе с УКР смешанного генеза в сравнении с группой контроля отмечался статистически значимо (критерий Манна-Уитни) меньший объем серого вещества в области правого и левого миндалевидных тел, а также статистически значимо больший объем серого вещества в области обеих клиновидных извилин (таб.13, рис.20).

Таблица 13. Результаты сравнения объемов серого вещества у пациентов в группах с УКР смешанного генеза и группой контроля.

Области интереса	Процентное отношение медианы объема заданной области к общему объему серого вещества		Z	P
	Группа УКР смешанного генеза	Группа контроля		
Миндалевидное тело Л	0,15819	0,19029	-2,117	0,034
Миндалевидное тело П	0,13772	0,15217	-2,309	0,021
Клиновидная извилина Л	0,78428	0,74496	-2,117	0,034
Клиновидная извилина П	0,72902	0,70475	-2,021	0,043

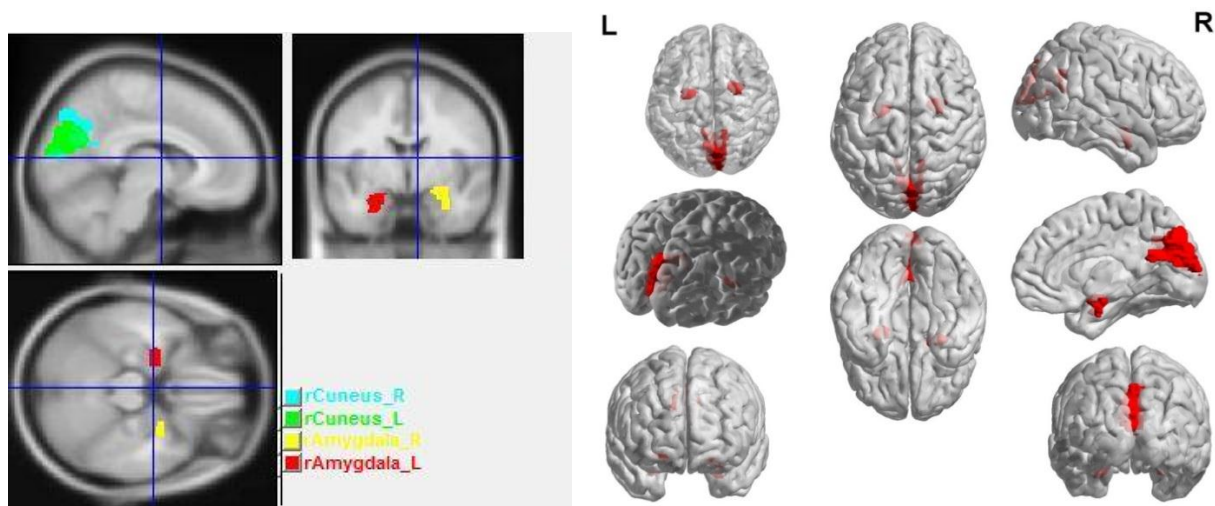


Рисунок 20. Области наложения масок для сравнения группы смешанных УКР с группой контроля.

5.2.3.3 Морфометрия регионов интереса у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза в сравнении с группой контроля.

При проведении морфометрии регионов интереса у пациентов в группе с УКР нейродегенеративного генеза в сравнении с группой контроля отмечался статистически значимо (критерий Манна-Уитни) меньший объем серого вещества в области (таб. 14, рис.21):

1. правого и левого миндалевидных тел;
2. правой средней височной извилины;
3. левой нижней височной извилины;
4. правой нижней теменной извилины;
5. левой прецентральной извилины;
6. левого бледного шара;
7. левой скорлупы;
8. обоих гиппокампов.

Таблица 14. Результаты сравнения объемов серого вещества у пациентов в группах с УКР нейродегенеративного генеза и группы контроля.

Области интереса	Процентное отношение медианы объема заданной области к общему объему серого вещества, Группа УКР нейродегенеративного генеза	Процентное отношение медианы отношения объема заданной области к общему объему серого вещества, Группа контроля	Z	P
Миндалевидное тело Л	0,15691	0,19029	-3,172	0,002
Миндалевидное тело П	0,12645	0,15217	-2,705	0,007
Средняя височная извилина П	2,40318	2,51612	-2,037	0,042
Нижняя височная извилина Л	1,85285	1,96052	-2,771	0,006
Нижняя теменная извилина П	0,580180	0,62066	-1,970	0,049
Прецентральная извилина Л	1,17478	1,26162	-2,437	0,015
Скорлупа Л	0,35808	0,41076	-2,304	0,021
Бледный шар П	0,16732	0,18487	-2,170	0,030
Гиппокамп Л	0,61347	0,66436	-2,437	0,015
Гиппокамп П	0,62206	0,69072	-2,371	0,018

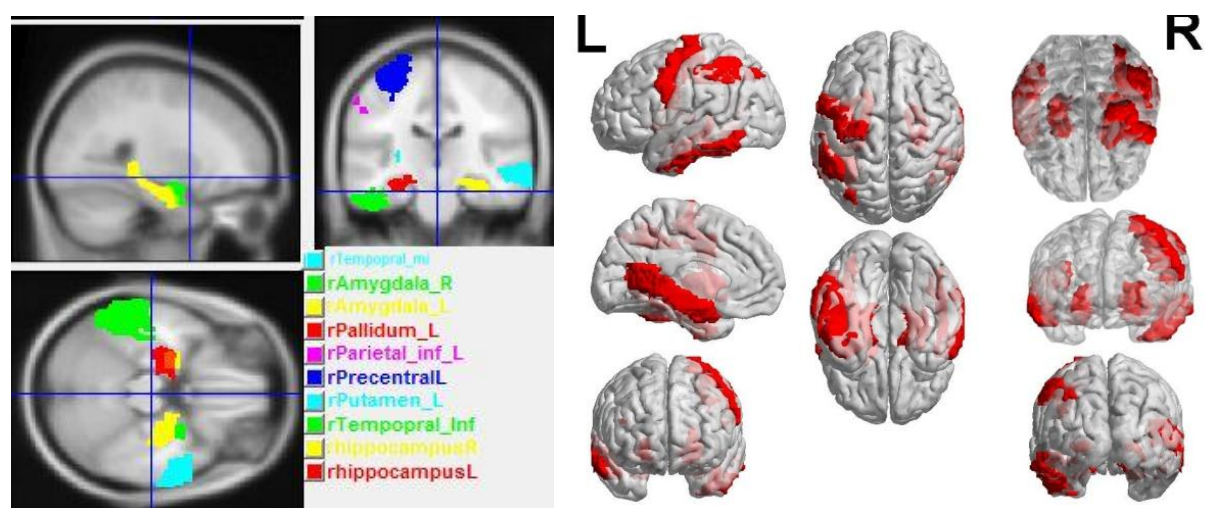


Рисунок 21. Области наложения масок для сравнения группы нейродегенеративных УКР с группой контроля.

5.3 Оценка связи нейропсихологических и клинических данных со степенью изменения серого вещества у пациентов с УКР.

Для определения взаимосвязи между нейропсихологическими и клиническими данными со степенью изменения серого вещества головного мозга был использован корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Отмечались статистически значимые положительные корреляционные зависимости:

1. теста на ассоциативную память с объемом левого хвостатого ядра, левой нижней височной извилиной;
2. субтеста МоСа на непосредственное воспроизведение 5 слов с обеими нижними и средними лобными извилинами, а также с левой верхней лобной извилиной и левой нижней височной извилиной;
3. отсроченного воспроизведения 10 слов (после 5 попыток повторения 10 слов) с орбитальными частями обеих нижних лобных извилин (таб.15).

Таблица 15. Значимые корреляции отношения объема зон интереса к общему объему серого вещества у пациентов с УКР с нарушением памяти.

Зоны головного мозга	Непосредственное воспроизведение 5 слов	Ассоциативная память	Тест 10 слов попытки	
			2	6
Хвостатое ядро Л	r=0,124 p=0,373	r=0,282 p= 0,024	r=0,148 p=0,232	r=-0,072 p=0,56
Орбитальная часть нижней лобной извилины Л	r=0,24 p=0,08	r=0,22 p=0,08	r=0,062 p=0,616	r=0,257 p=,035
Орбитальная часть нижней лобной	r=0,137 p=0,324	r=0,022 p=0,865	r=0,042 p=0,733	r=0,265 p= 0,03

извилины П				
Нижняя височная извилина Л	r=0,268 p=0,05	r=0,311 p=0,012	r=0,078 p=0,532	r=-0,052 p=0,678

Отмечались статистически значимые положительные корреляционные зависимости субтеста МоСа на зрительно-пространственные функции, состоящего из части В теста слежения, копирования фигуры и теста рисования часов, с объемом орбитальных частей обеих нижних лобных извилин (таб.16, рис.23).

Таблица 16. Значимые корреляции отношения объема зон интереса к общему объему серого вещества у пациентов с УКР со зрительно-пространственными нарушениями.

Зоны головного мозга	Субтест МоСа Зрительно-пространственная функция
Орбитальная часть нижней лобной извилины Л	r= 0,364 p= 0,02
Орбитальная часть нижней лобной извилины П	r= 0,256 p= 0,037

Отмечались статистически значимые обратные корреляционные зависимости результатов теста на активное внимание (таблицам Шульте) с:

1. объемами треугольной части обеих нижних лобных извилин;
2. левой верхней лобной извилиной;
3. левым бледным шаром;
4. левой прецентральной извилиной (таб.17, рис.22).

Таблица 17. Корреляционный анализ отношения объема зон интереса к общему объему серого вещества у пациентов с УКР с нарушением активного внимания.

Зоны головного мозга	Таблицы Шульте попытки				
	1	2	3	4	5
Орбитальная часть нижней лобной извилины Л	r=0,136 p=0,274	r=0,227 p=0,064	r=0,193 p=0,117	r=0,162 p=0,19	r=0,159 p=0,2
Треугольная часть нижней лобной извилины Л	r=-0,27 p=0,027	r=-0,196 p=0,112	r=-0,204 p=0,098	r=-0,24 p=0,05	r=-0,23 p=0,061
Треугольная часть нижней лобной извилины П	r=-0,272 p=0,026	r=-0,214 p=0,081	r=-0,225 p=0,067	r=-0,259 p=0,034	r=-0,251 p=0,04
Средняя лобная извилина Л	r=-0,084 p=0,501	r=-0,086 p=,0489	r=-0,128 p=0,302	r=-0,159 p=0,198	r=-0,181 p=0,143
Средняя лобная извилина П	r=-0,153 p=0,215	r=-0,068 p=0,583	r=-0,041 p=0,744	r=-0,121 p=0,329	r=-0,113 p=0,361
Верхняя лобная извилина Л	r=-0,149 p=0,229	r=-0,15 p=0,225	r=-0,196 p=0,111	r=-0,246 p=0,045	r=-0,242 p=0,049
Верхняя лобная извилина П	r=-0,195 p=0,114	r=-0,086 p=0,49	r=-0,073 p=0,557	r=-0,175 p=0,157	r=-0,182 p=0,14
Бледный шар Л	r=-0,199 p=0,106	r=-0,322 p=0,008	r=-0,231 p=0,06	r=-0,239 p=0,051	r=-0,242 p=0,049
Прецентральная извилина Л	r=-0,315 p=0,009	r=-0,315 p=0,009	r=-0,259 p=0,034	r=-0,348 p=0,004	r=-0,403 p=0,001

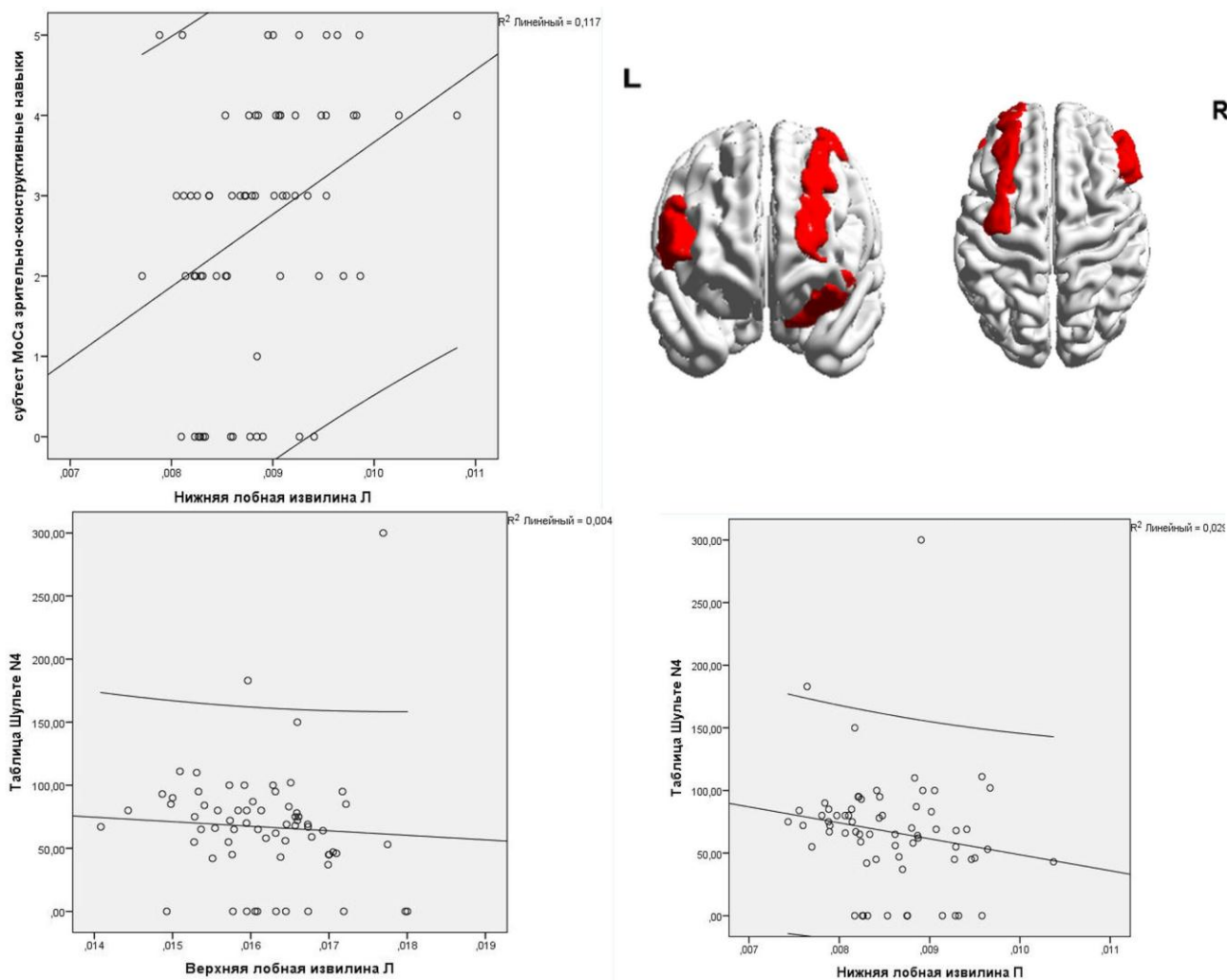


Рисунок 22. Статистически значимые корреляции тестов на активное внимание и зрительно-пространственные навыки с лобными извилинами.

Выявлены статистически значимые положительные корреляционные зависимости (таб.19):

1. теста на беглость речи с объемом орбитальной части левой нижней лобной извилины;
2. количеством названным категориальных ассоциаций с оперкулярной частью левой нижней лобной извилины, левой средней височной извилины, левой нижней теменной извилины;
3. литеральных ассоциаций с орбитальной частью правой нижней лобной извилины;
4. субтеста МоСа на беглость речи – с объемом левого хвостатого ядра.

Таблица 18. Корреляции отношения объема зон интереса к общему объему серого вещества у пациентов с УКР с нарушением беглости речи.

Зоны головного мозга	Категориальные ассоциации	Литеральные ассоциации	Субтест МоСа речь
Хвостатое ядро Л	r=-0,005 p=0,969	r=0,126 p=0,310	r=0,312 p=0,011
Орбитальная часть нижней лобной извилины Л	r= 0,389 p= 0,003	r=0,277 p=0,023	r=0,135 p=0,283
Орбитальная часть нижней лобной извилины П	r= 0,115 p= 0,402	r= 0,258 p= 0,035	r= 0,091 p= 0,469
Оперкулярная часть нижней лобной извилины Л	r= 0,343 p= 0,010	r= 0,144 p= 0,246	r= -0,064 p= 0,613
Средняя височная извилина Л	r= 0,344 p= 0,010	r= -0,001 p= 0,991	r= -0,073 p= 0,563
Нижняя теменная извилина Л	r= 0,301 p= 0,026	r= -0,083 p= 0,503	r= -0,296 p= 0,017

С увеличением возраста у пациентов с УКР отмечалось уменьшение объема орбитальной части нижней левой лобной извилины и левой нижней теменной доли (таб. 19):

Таблица 19. Корреляции отношения объема зон интереса к общему объему серого вещества у пациентов с УКР с возрастом.

Зоны головного мозга	Возраст
Хвостатое ядро Л	r= -0,129; p=0,338
Орбитальная часть нижней лобной извилины Л	r= -0,299; p=0,024
Нижняя теменная доля Л	r= -0,334; p=0,011

Нижняя теменная доля П	r= -0,079; p=0,561
Островок Л	r= -0,086; p=0,525
Миндалевидное тело П	r= -0,179; p=0,182
Миндалевидное тело Л	r= -0,055; p=0,683
Хвостатое ядро П	r= -0,051; p=0,706
Парагиппокампальная извилина Л	r= -0,075; p=0,577
Парагиппокампальная извилина П	r= -0,206; p=0,124
Прецентральная извилина П	r= -0,160; p=0,236
Нижняя височная извилина Л	r=0,015; p=0,911
Нижняя височная извилина П	r=0,173; p=0,198
Таламус Л	r=0,183; p=0,172
Таламус П	r=0,211; p=0,115
Гиппокамп Л	r= -0,030; p=0,827
Гиппокамп П	r= -0,146; p=0,278

Проведенное исследование показало статистически значимое уменьшение объема серого вещества у пациентов в группе с УКР сосудистого генеза (ДЭ) в сравнении с другими группами в средних, верхних и нижних лобных извилинах (больше в правом полушарии), нижних теменных долях, левой затылочной доле, левой прецентральной извилине. У больных с нейродегенеративными УКР обнаружена атрофия гиппокампов и других отделов коры височных долей головного мозга. У больных со смешанным характером когнитивных нарушений наблюдается уменьшение объемов серого вещества в височных и лобных долях. Отмечены статистически значимые корреляции: между нарушениями ассоциативной памяти и

снижением объема левого хвостатого ядра и левой нижней височной извилины; между нарушением активного внимания и снижением объема левой премоторной коры и левого бледного шара; между нарушением беглости речи и атрофией орбитальной части левой нижней лобной извилины и левого хвостатого ядра; между увеличением возраста пациентов и уменьшением объема орбитальной части нижней левой лобной извилины и левой нижней теменной доли.

5.4 Чувствительность и специфичность метода ВОМ в оценке умеренных когнитивных расстройств.

Для оценки чувствительности и специфичности ВОМ был проведен ROC-анализ полученных отношений объемов регионов интереса в вокселях к общему объему серого вещества.

5.4.1 ROC-анализ ВОМ у пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ).

Пороговое значение отношения объема левой нижней лобной извилины к общему объему серого вещества 0,008642 при чувствительности 73% и специфичности 70% (рис.23, таб.20).

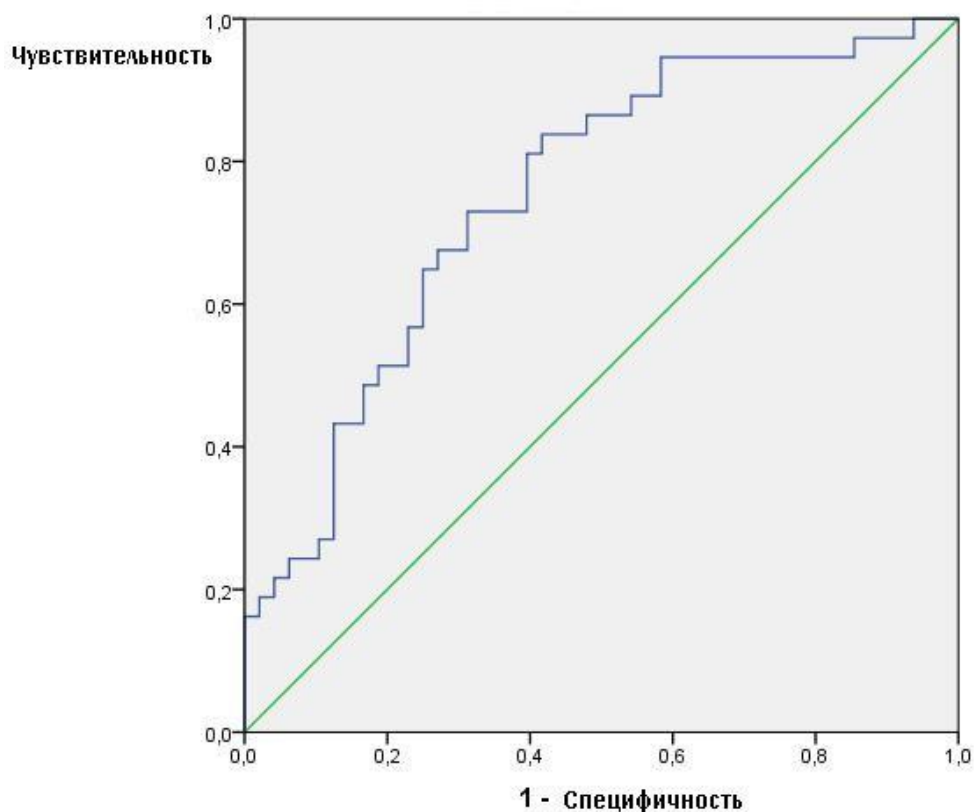


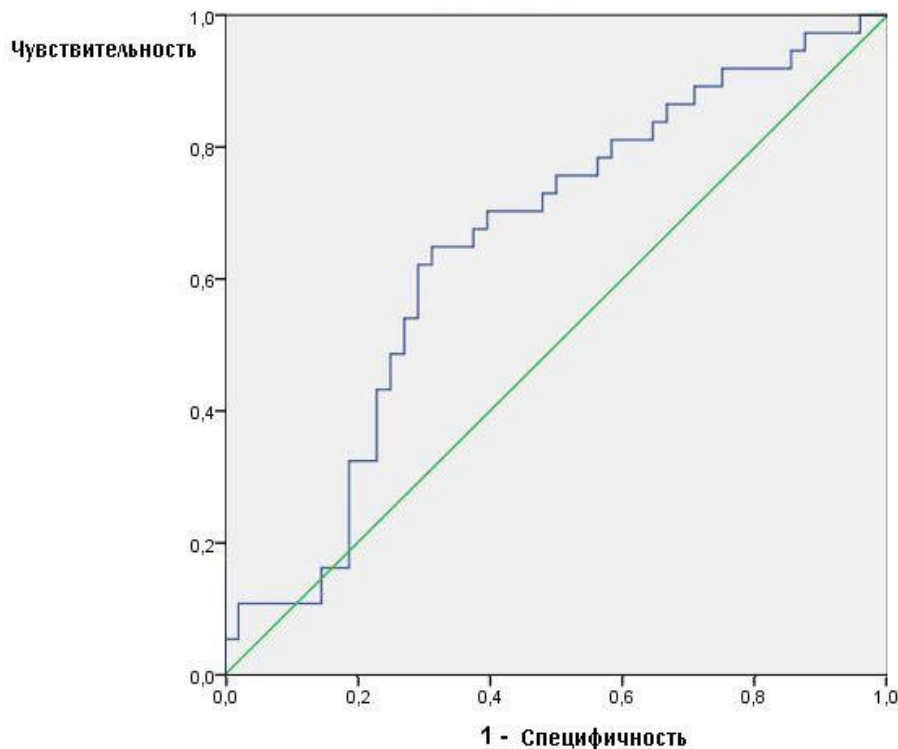
Рисунок 23. Рос-кривая отношения объема орбитальной части левой нижней лобной извилины к общему объему серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР.

Площадь под кривой: 0,752

Таблица 20. Данные ROC-анализа объема орбитальной части левой нижней лобной извилины к общему объему серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР.

Пороговое значение	Чувствительность	1-Специфичность	Специфичность
0,008567	0,72973	0,375	0,625
0,008591	0,72973	0,354167	0,645833
0,008602	0,72973	0,333333	0,666667
0,008642	0,72973	0,3125	0,6875
0,0087	0,702703	0,3125	0,6875
0,008727	0,675676	0,3125	0,6875
0,008734	0,675676	0,291667	0,708333

Пороговое значение отношения объема правой нижней лобной извилины к общему объему серого вещества 0,008546 при чувствительности 66% и специфичности 66% (Рис.24, Таб.21).



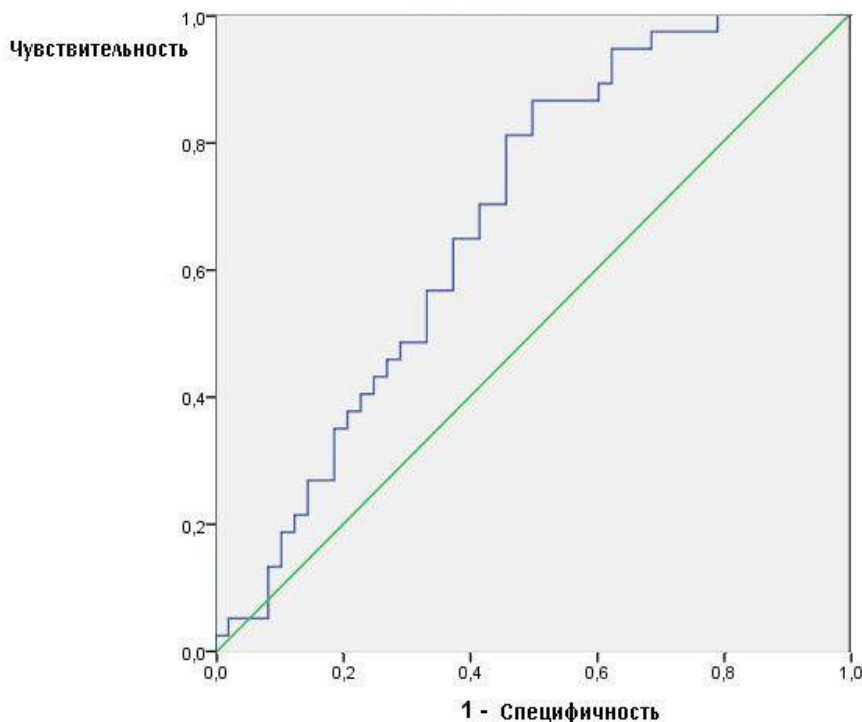
Площадь под кривой: 0,650

Рисунок 24. Рос-кривая отношения объема глазничной части правой нижней лобной извилины к общему объему серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР.

Таблица 21. Данные ROC-анализа объема орбитальной части правой нижней лобной извилины к общему объему серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР.

Пороговое значение	Чувствительность	1-Специфичность	Специфичность
0,008507	0,675676	0,395833	0,604167
0,008512	0,675676	0,375	0,625
0,008525	0,648649	0,375	0,625
0,008546	0,648649	0,354167	0,645833
0,008559	0,648649	0,333333	0,666667
0,008589	0,648649	0,3125	0,6875
0,008618	0,621622	0,3125	0,6875

Пороговое значение отношения объема левого таламуса к общему объему серого вещества 0,004872 при чувствительности 65% и специфичности 63% (рис.25, таб.22).



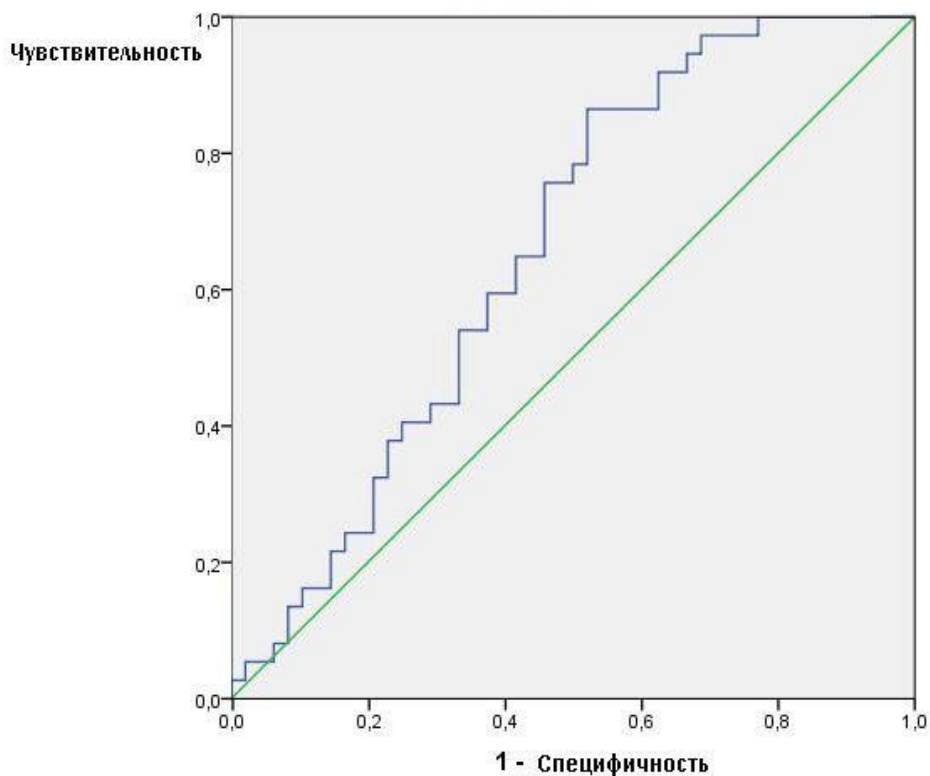
Площадь под кривой: 0,680

Рисунок 25. Рос-кривая отношения объема левого таламуса к общему объему серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР.

Таблица 22. Данные ROC-анализа объема левого таламуса к общему объему серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР.

Пороговое значение	Чувствительность	1-Специфичность	Специфичность
0,004799	0,675676	0,416667	0,583333
0,004826	0,648649	0,416667	0,583333
0,004856	0,648649	0,395833	0,604167
0,004872	0,648649	0,375	0,625
0,004878	0,621622	0,375	0,625
0,004888	0,594595	0,375	0,625
0,0049	0,567568	0,375	0,625

Пороговое значение отношения объема правого таламуса к общему объему серого вещества 0,004742 при чувствительности 65% и специфичности 58% (рис.26, таб.23).



Площадь под кривой: 0,659

Рисунок 26. Рос-кривая отношения объема правого таламуса к общему объему серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР.

Таблица 23. Данные ROC-анализа объема правого таламуса к общему объему серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР.

Пороговое значение	Чувствительность	1-Специфичность	Специфичность
0,004662	0,675676	0,458333	0,541667
0,004684	0,648649	0,458333	0,541667
0,004706	0,648649	0,4375	0,5625
0,004742	0,648649	0,416667	0,583333
0,004773	0,621622	0,416667	0,583333
0,004777	0,594595	0,416667	0,583333
0,004781	0,594595	0,395833	0,604167

Клиника УКР, отсутствие атрофии гиппокампов и миндалевидных тел, отношение объема левой орбитальной части нижней лобной извилины $<0,008642$, правой орбитальной части нижней лобной извилины $< 0,008546$, правого таламуса $<0,004742$, левого таламуса $< 0,004872$ к общему объему серого вещества свидетельствует о вероятном наличии у пациента УКР сосудистого генеза (рис.27, таб.24)

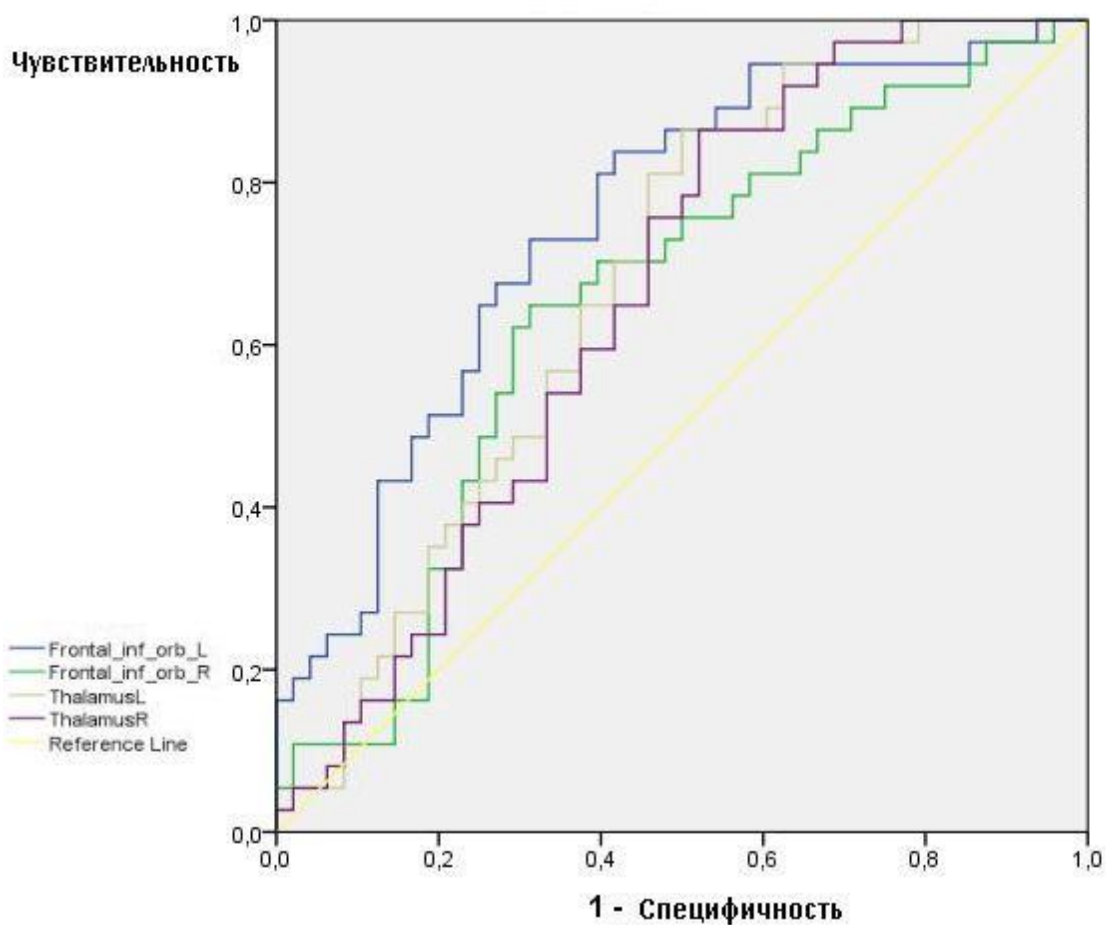


Рисунок 27. Рос-кривые. Объем анатомических структур у пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ).

Таблица 24. Данные ROC-анализа у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР.

Зона мозга	Орбитальная часть нижней лобной извилины	Орбитальная часть нижней лобной извилины	Таламус	Таламус
Сторона	Л	П	Л	П
Пороговое значение	0,008642	0,008546	0,004872	0,004742
Площадь под кривой	0,752	0,650	0,680	0,659
p	<0,001	0,018	0,005	0,012

5.4.2 ROC-анализ WOM у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Пороговое значение отношения объема левого гиппокампа к общему объему серого вещества 0,006609 при чувствительности 74% и специфичности 76% (рис.28, таб.25).

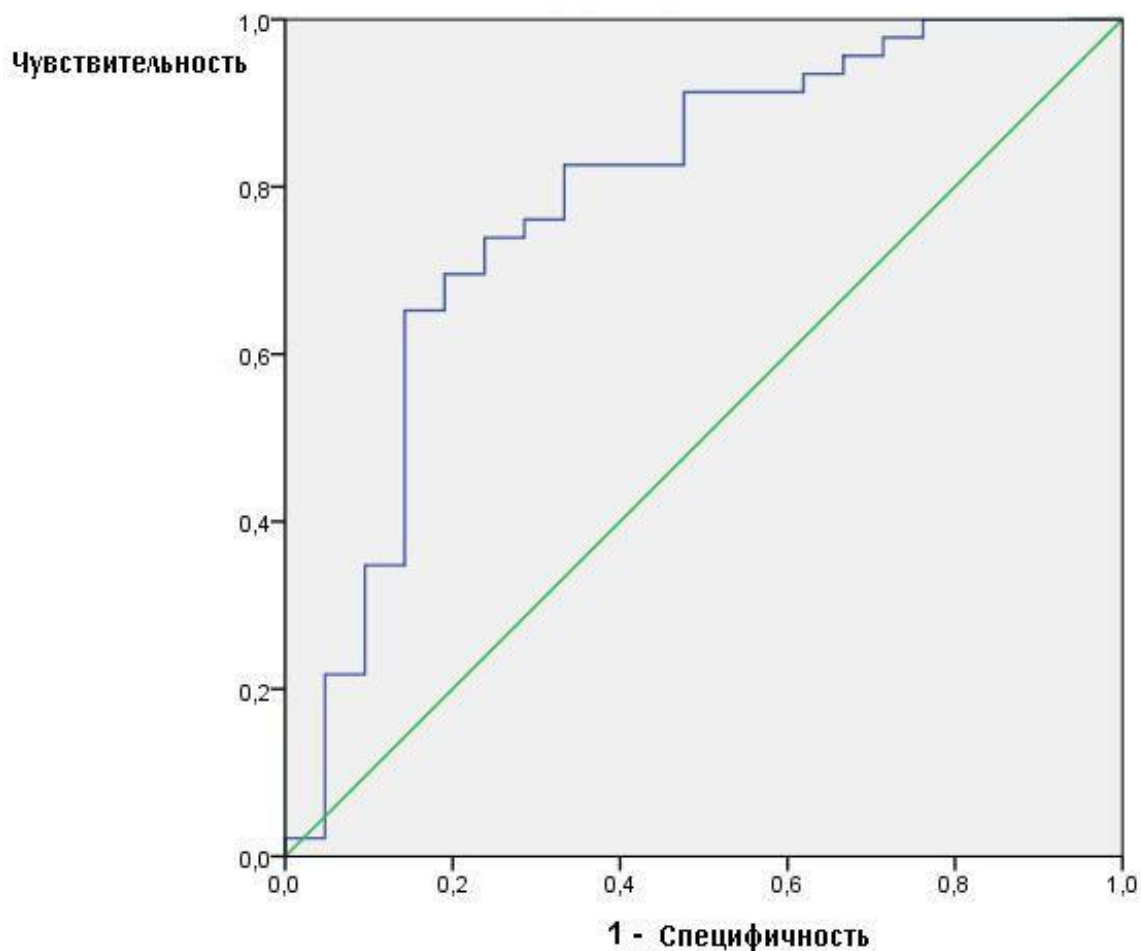


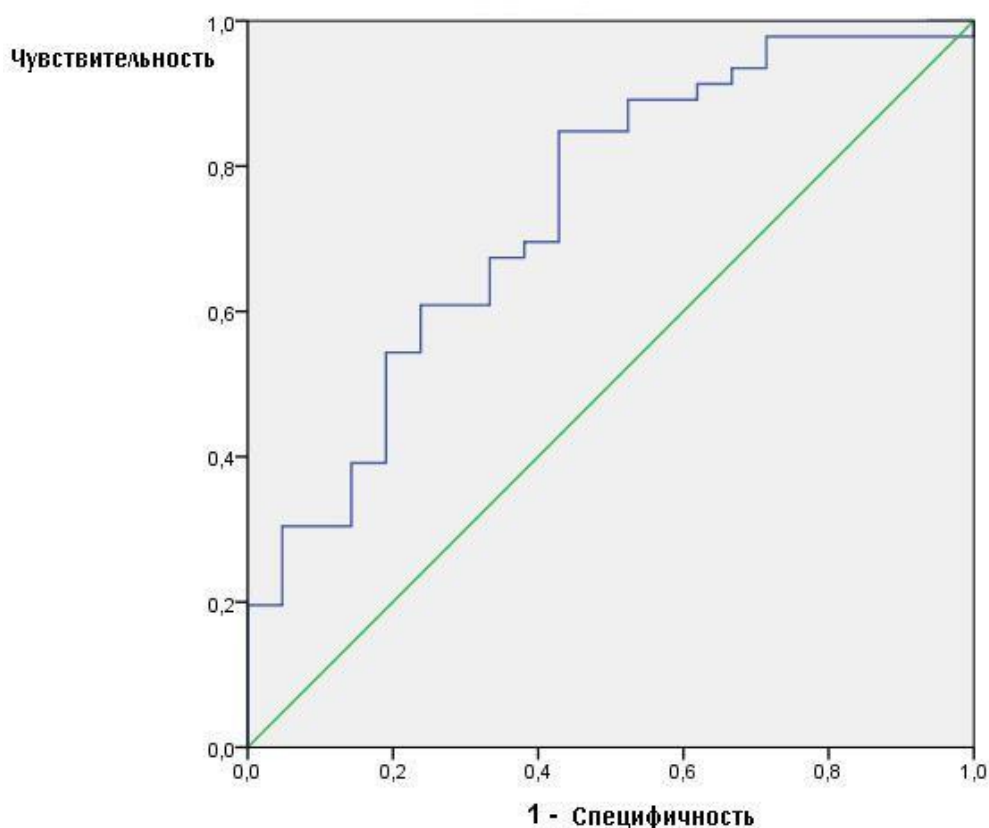
Рисунок 28. Roc-кривая отношения объема левого гиппокампа к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Площадь под кривой:0,787

Таблица 25. Данные ROC-анализа объема левого гиппокампа к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Пороговое значение	Чувствительность	1-Специфичность	Специфичность
0,006568	0,76087	0,285714	0,714286
0,006599	0,73913	0,285714	0,714286
0,006609	0,73913	0,238095	0,761905
0,006618	0,717391	0,238095	0,761905
0,006628	0,695652	0,238095	0,761905

Пороговое значение отношения объема правого гиппокампа к общему объему серого вещества 0,00654 при чувствительности 67% и специфичности 67% (рис.29, таб.26).



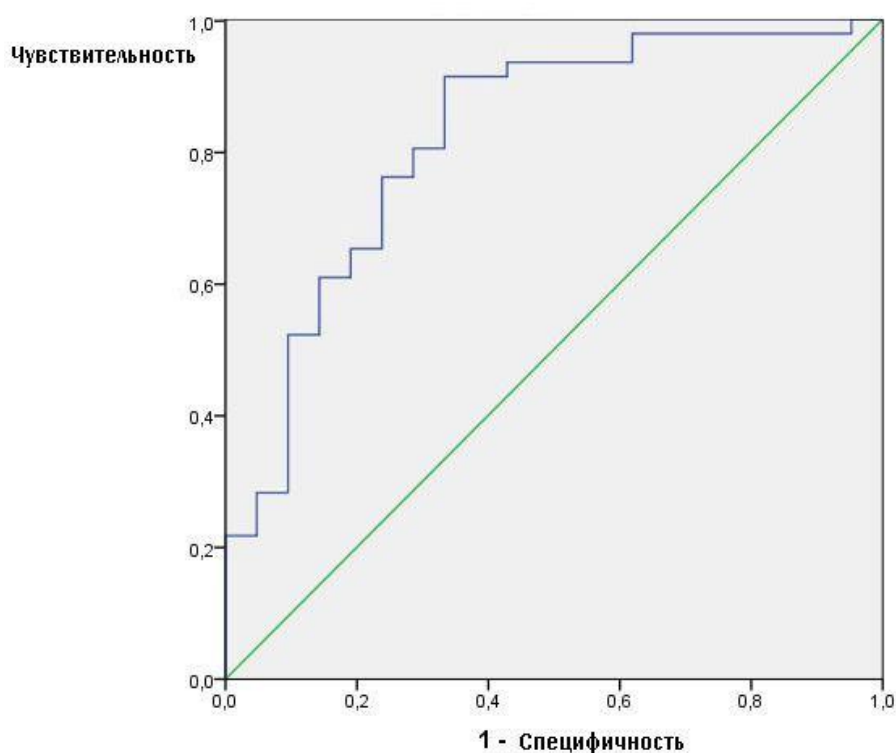
Площадь под кривой:0,739

Рисунок 29. Roc-кривая отношения объема правого гиппокампа к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Таблица 26. Данные ROC-анализа объема правого гиппокампа к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Пороговое значение	Чувствительность	1-Специфичность	Специфичность
0,006502	0,695652	0,428571	0,571429
0,006507	0,695652	0,380952	0,619048
0,006518	0,673913	0,380952	0,619048
0,00654	0,673913	0,333333	0,666667
0,006591	0,652174	0,333333	0,666667
0,006661	0,630435	0,333333	0,666667
0,006697	0,608696	0,333333	0,666667

Пороговое значение отношения объема левого миндалевидного тела к общему объему серого вещества 0,001743 при чувствительности 76% и специфичности 76% (рис.30, таб.27).



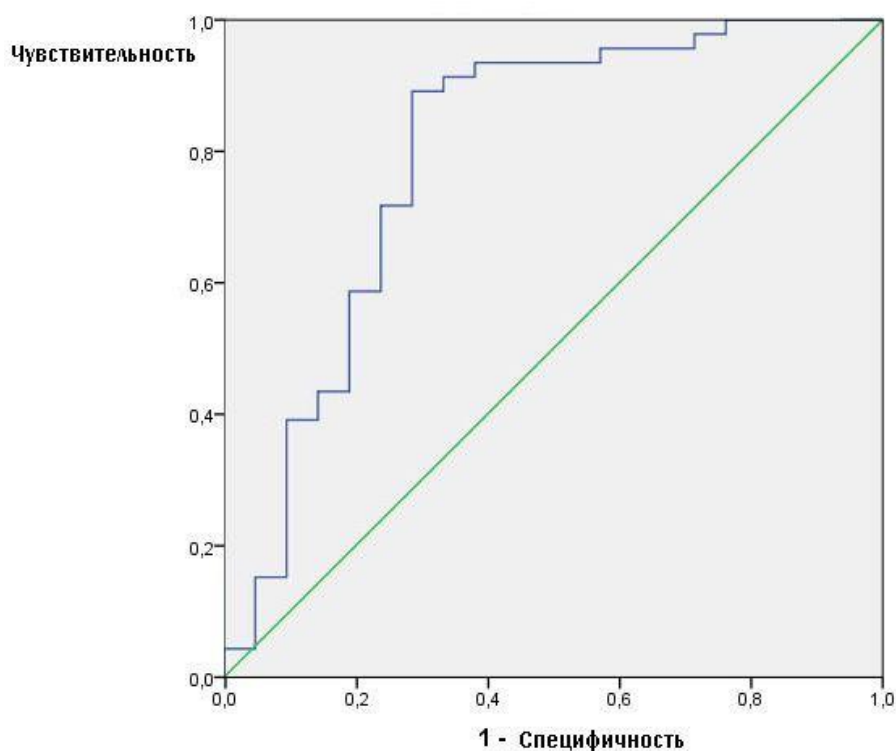
Площадь под кривой:0,822

Рисунок 30. Roc-кривая отношения объема левого миндалевидного тела к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Таблица 27. Данные ROC-анализа объема левого миндалевидного тела к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Пороговое значение	Чувствительность	1-Специфичность	Специфичность
0,001722	0,804348	0,285714	0,714286
0,001725	0,782609	0,285714	0,714286
0,00173	0,76087	0,285714	0,714286
0,001743	0,76087	0,238095	0,761905
0,001758	0,73913	0,238095	0,761905
0,001764	0,717391	0,238095	0,761905
0,001771	0,695652	0,238095	0,761905

Пороговое значение отношения объема правого миндалевидного тела к общему объему серого вещества 0,001399 при чувствительности 89% и специфичности 71% (рис.31, таб.28).



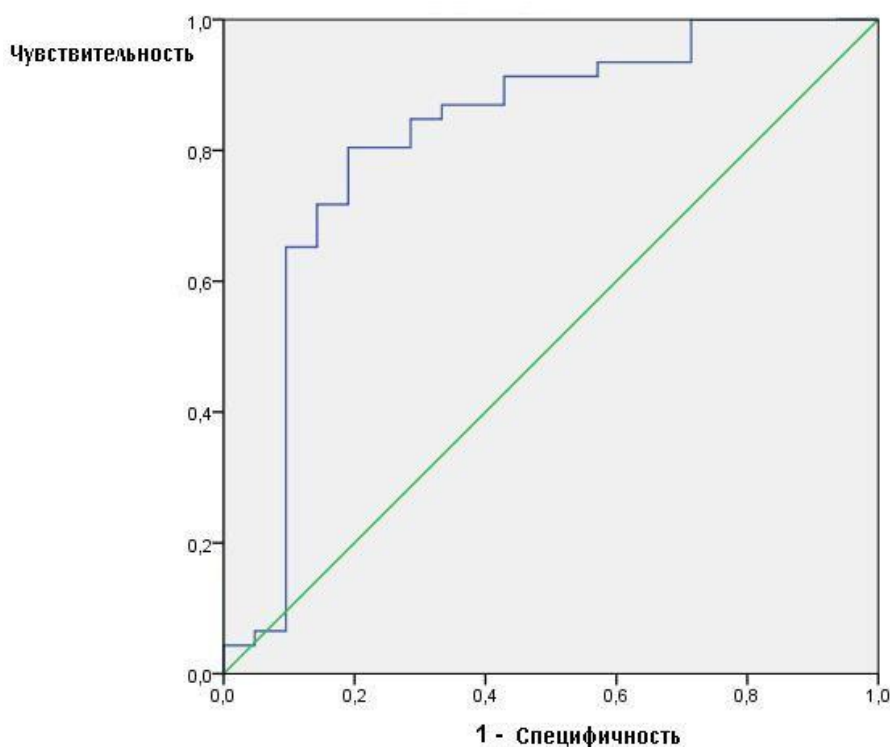
Площадь под кривой:0,796

Рисунок 31. Рос-кривая отношения объема правого миндалевидного тела к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Таблица 28. Данные ROC-анализа объема правого миндалевидного тела к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Пороговое значение	Чувствительность	1-Специфичность	Специфичность
0,001381	0,913043	0,380952	0,619048
0,001384	0,913043	0,333333	0,666667
0,001392	0,891304	0,333333	0,666667
0,001399	0,891304	0,285714	0,714286
0,001402	0,869565	0,285714	0,714286
0,001405	0,847826	0,285714	0,714286
0,001409	0,826087	0,285714	0,714286

Пороговое значение отношения объема левой нижней височной извилины к общему объему серого вещества 0,019112 при чувствительности 80% и специфичности 81% (рис.32, таб.29).



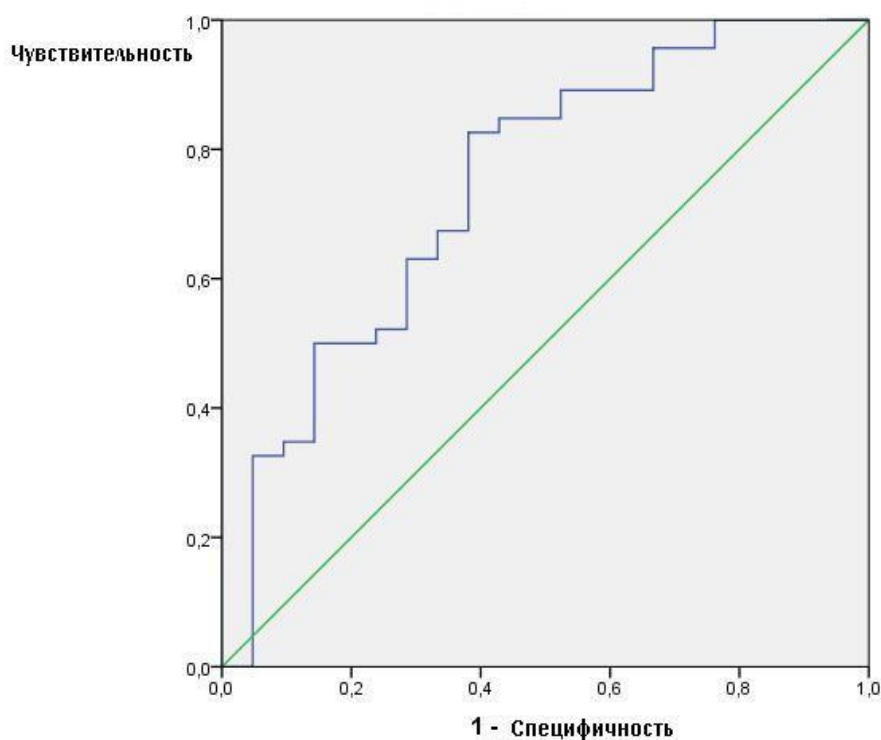
Площадь под кривой:0,820

Рисунок 32. Roc-кривая отношения объема левой нижней височной извилины к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Таблица 29. Данные ROC-анализа объема левой нижней височной извилины к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Пороговое значение	Чувствительность	1-Специфичность	Специфичность
0,018868	0,826087	0,285714	0,714286
0,018989	0,804348	0,285714	0,714286
0,019033	0,804348	0,238095	0,761905
0,019112	0,804348	0,190476	0,809524
0,01928	0,782609	0,190476	0,809524
0,019401	0,76087	0,190476	0,809524
0,019423	0,73913	0,190476	0,809524

Пороговое значение отношения объема левой парагиппокампальной извилины к общему объему серого вещества 0,005484 при чувствительности 67% и специфичности 67% (рис.33, таб.30).



Площадь под кривой:0,743

Рисунок 33. Roc-кривая отношения объема левой парагиппокампальной извилины к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Таблица 30. Данные ROC-анализа объема левой парагиппокампальной извилины к общему объему серого вещества у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Пороговое значение	Чувствительность	1-Специфичность	Специфичность
0,005468	0,717391	0,380952	0,619048
0,005475	0,695652	0,380952	0,619048
0,005481	0,673913	0,380952	0,619048
0,005484	0,673913	0,333333	0,666667
0,005504	0,652174	0,333333	0,666667
0,005567	0,630435	0,333333	0,666667
0,005613	0,630435	0,285714	0,714286

Проведенное исследование показало, что при наличии у пациента УКР, отсутствии атрофии других структур головного мозга по данным ВОМ, отношения объема левого гиппокампа $<0,006609$, правого гиппокампа $<0,00654$, левой парагиппокампальной извилины $<0,005484$, левого миндалевидного тела $<0,001743$, правого миндалевидного тела $<0,001399$ и левой нижней височной извилины $<0,019112$ к общему объему серого вещества может свидетельствовать о вероятном наличии у пациента нейродегенеративного генеза УКР (рис.34, таб.31).

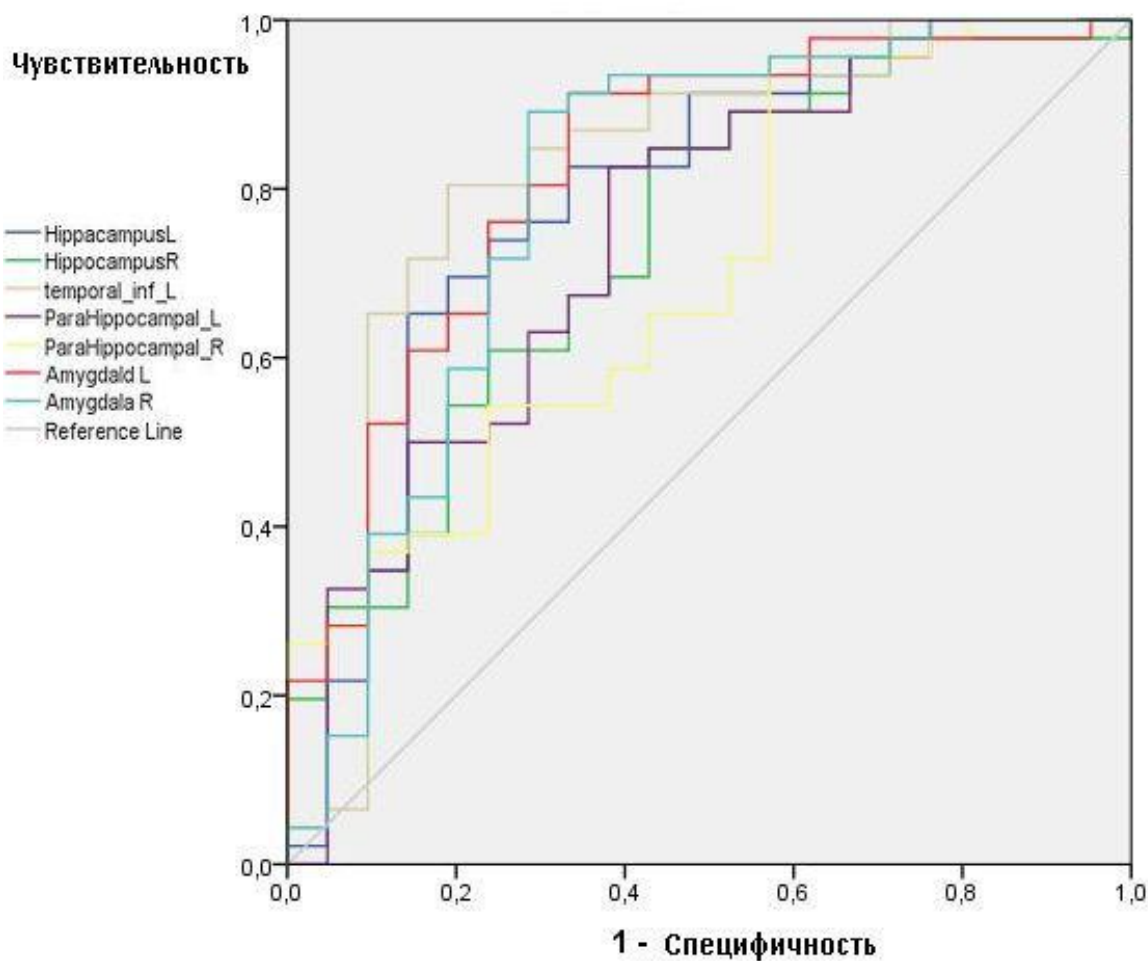


Рисунок 34. ROC-кривые. Объем анатомических структур у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Таблица 31. Данные ROC-анализа у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Зона мозга	Сторона	Пороговое значение	Площадь под кривой	p
Гиппокамп	Л	0,006609	0,787	<0,001
Гиппокамп	П	0,00654	0,739	0,002
Парагиппокампальная извилина	Л	0,005484	0,743	0,001
Миндалевидное тело	Л	0,001743	0,822	<0,001
Миндалевидное тело	П	0,001399	0,796	<0,001
Нижняя височная извилина	Л	0,019112	0,820	<0,001

Клинический случай 4.

Пациентка К., 78 лет предъявляет жалобы на умеренное снижение памяти на текущие события

Анамнез заболевания: Около 2 лет появились жалобы на снижение памяти, преимущественно на текущие события. Плохо запоминает имена, события, продолжает работать, трудовые навыки сохранены. Отмечалось максимальное повышение АД до 160/100 мм рт.ст., адаптирована к 130/80 мм рт ст., без приема гипотензивных препаратов.

Неврологический статус: Сознание ясное. Ориентирована, адекватна. Речь не нарушена. Менингеальные симптомы отрицательные. Зрачки, глазные щели равные. Объем движений глазных яблок полный. Нистагма нет. Чувствительность не нарушена. Лицо симметрично. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус без особенностей. Сухожильные рефлексы живые. Координационные пробы без нарушений. В пробе Ромберга устойчива. Четких расстройств чувствительности нет. Умеренные когнитивные нарушения.

Анализы: ОАК, ОАМ, биохимия крови, В12, фолиевая кислота, коагулограмма, гормоны щитовидной железы, RW, ВИЧ, HBsAg, анти HCV в пределах нормальных значений.

ДСМАГ: стеноз правой ВСА 25%.

ВП Р300: нарушение дифференцировки стимулов. Снижение объема оперативной памяти.

МРТ головного мозга: очаговой патологии не выявлено. Слабо расширены боковые, третий желудочки мозга, субарахноидальное пространство полушарий большого мозга.

Результаты нейропсихологического обследования: на фоне снижения темпа психической деятельности и значительного снижения внимания наблюдается снижение памяти больше проявляющееся в условиях интерференции) и негрубые оптико-пространственные трудности. МоСа – 22 балла.

При проведении ВОМ и наложении масок на область гиппокампа и миндалевидного тела отмечалось уменьшение объема гиппокампов и миндалевидных тел пациентки в сравнении с группой контроля: отношение объема правого гиппокампа к общему объему серого вещества 0,0056 (при норме больше 0,006540), левого гиппокампа 0,0051 (при норме больше 0,006609), левого миндалевидного тела 0,00152 (при норме больше 0,001743), правого миндалевидного тела 0,00118 (при норме больше 0,001399).

Учитывая отсутствие данных за сосудистую патологию, отсутствие изменений при проведении МРТ в стандартных режимах и уменьшения объема обоих гиппокампов и миндалевидных тел по результатам ВОМ, пациентке был поставлен диагноз: энцефалопатия преимущественно дегенеративного генеза. Умеренные когнитивные расстройства. Артериальная гипертензия. Атеросклероз магистральных артерий головы гемодинамически незначимый.

Биомаркером умеренных когнитивных расстройств при нейродегенеративном поражении является атрофия гиппокампов и миндалевидных тел, при цереброваскулярном поражении атрофия орбитальных частей нижних лобных извилин и таламусов.

Способ дифференциальной диагностики УКР, заключается в тестировании пациентов по общепринятым клиническим, нейропсихологическим критериям, и отличается тем, что пациентам с УКР проводят ВОМ анализ структурных изображений и создают в левом и правом полушариях маски по регионам интереса – миндалевидное тело; орбитальная часть нижней лобной извилины; таламус, гиппокамп; парагиппокампальная извилина; левая нижняя височная извилина, рассчитывают отношение объема серого вещества каждой маски в вокселях к общему объему серого вещества головного мозга в вокселях и при наличии у пациента УКР и отношения объемов масок к общему объему серого вещества головного мозга левого гиппокампа $<0,006609$, правого гиппокампа $<0,00654$, левой парагиппокампальной извилины $<0,005484$, левого миндалевидного тела $<0,001743$, правого миндалевидного тела $<0,001399$ и левой нижней височной извилины $<0,019112$ к общему объему серого вещества головного мозга можно говорить о наличии у пациента нейродегенеративного генеза УКР, а при наличии УКР, отсутствии атрофии гиппокампов и миндалевидных тел и отношении объема левой орбитальной части нижней лобной извилины $<0,008642$, правой орбитальной части нижней лобной извилины $<0,008546$, правого таламуса $<0,004742$, левого таламуса $<0,004872$ к общему объему серого вещества головного мозга - наличию у пациента УКР вследствие ДЭ.

ГЛАВА 6

Обсуждение

В работе был проведен анализ когнитивных нарушений различного генеза. УКР сосудистого генеза имеют как отличительные, так и сходные черты с нейродегенеративными УКР. У пациентов с сосудистыми и с дегенеративными УКР отмечаются мнестические нарушения. Но при этом только для половины больных с сосудистыми УКР характерно умеренное или легкое нарушение памяти. У части этих пациентов память может долгое время оставаться относительно сохранной, и в большей степени страдает, так называемая «регулирующая функция», что проявляется замедлением и трудностями в обработке информации, ухудшением процессов планирования и возможности сосредоточиться на одной задаче с быстрым переключением с одной задачи на другую. У пациентов с сосудистыми УКР отмечаются дефицит внимания, регулирующей функции и замедление психомоторной активности, что хорошо заметно при выполнении таблиц Шульте, когда по результатам проведения испытания у пациентов с сосудистыми УКР темп сенсо-моторных реакций и концентрации внимания были ниже, чем в других группах, быстрее истощалась умственная работоспособность. Почти все пациенты с УКР дегенеративного генеза имеют умеренные и более выраженные нарушения памяти по сравнению с другими группами. Для них характерным является расстройство памяти по гиппокампальному типу, на начальных стадиях заболевания страдает преимущественно эпизодическая память. У этих больных встречаются ранние и достаточно выраженные нарушения кратковременной памяти и усвоения новой информации, и лишь позднее появляются и прогрессируют изменения в других когнитивных сферах. Пациенты с УКР смешанного генеза показывают нарушения во всех когнитивных сферах практически в равной степени. При проведении исследования в качестве скринингового метода обследования применялась Монреальская шкала оценки когнитивных функций, которая хорошо

зарекомендовала себя в выявлении начальных стадий когнитивного дефицита. Использование скрининговой шкалы MoCA позволяет обнаружить субклинические нарушения ВПФ, неосознаваемые как пациентами, так и наблюдающими врачами.

Как показало проведенное исследование, характер когнитивных нарушений вследствие перенесенного НМК в основном определяется расположением очага инфаркта в одной из стратегически значимых зон, но не типом инсульта. Когнитивные расстройства вследствие нарушения кровообращения в бассейне ЗМА проявляются преимущественно снижением памяти и зрительно-пространственными нарушениями в сравнении с остальными группами пациентов. При инфарктах в области таламуса когнитивные нарушения связаны с повреждением связей таламуса с гиппокампом и префронтальной областью и выражается преимущественно снижением ассоциативной памяти и лобной дисфункцией. У пациентов с развитием очага в глубинных отделах головного мозга зрительно-пространственные функции остаются наиболее сохранными, выявляется преобладание нарушений ассоциативной памяти в сравнении с остальными группами пациентов [Дамулина А.И. и соавт., 2014]. Несоответствие между относительно небольшим объемом таламических очагов и весьма выраженной симптоматикой при УКР может быть связано с анатомическими предпосылками – нарушением связей таламуса с лобными и теменными отделами, структурами ретикулярной формации [Lanna M. et al, 2008].

Возможно, причиной когнитивных нарушений вследствие инфаркта во внутренней капсуле является снижение кровоснабжения нижних и медиальных отделов фронтальной области, а также нарушение кортико-таламических связей, проходящих во внутренней капсуле, что может быть связано с повреждением фронтоталамических путей. В литературе встречается упоминание о возможности развития когнитивных нарушений вследствие инфаркта во внутренней капсуле. В исследовании J.Ghika и соавт.

[Ghika J. et al., 1989] нейропсихологический дефицит был обнаружен у 34% пациентов с инфарктами во внутренней капсуле.

При инфарктах во фронтальной области когнитивные нарушения могут быть представлены нарушениями планирования, умеренными мнестическими нарушениями при этом ассоциативное мышление остается сохранным. Локализация инфаркта в лобных отделах может приводить к разрыву трех фронто-кортикальных путей, отвечающих за когнитивные функции: дорсомедиального пути, связанного с осуществлением исполнительных функций, медиального префронтального пути, обеспечивающего инициацию действий, и орбитального префронтального пути, поражение которого приводит к нарушениям социального поведения [Snowdon D. et al., 1997].

Таким образом, постинсультные КН по своей природе носят гетерогенный характер. Их клинические проявления обусловлены локализацией очага повреждения. Проведенные исследования показывают, что инсульт увеличивает риск развития деменции [Zhu L. et al. 1998; Barba R. et al. 2002]. Распространенность постинсультных КН, вероятно, увеличится в будущем, в связи с постарением населения и увеличением выживаемости после НМК. Постинсультные когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции, к сожалению, не так часто диагностируются, хотя очень важным является ранняя постановка диагноза, так как вовремя начатое лечение уменьшает риск возникновения ПД.

У пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями ухудшение когнитивных функций коррелирует со степенью выраженности диффузных изменений вещества мозга, а у пациентов с нейродегенеративными нарушениями памяти преобладает расширение ликворосодержащих пространств. Ведущую роль в развитии когнитивных нарушений сосудистого генеза играет патология белого вещества,

приводящая к нарушению корковых и подкорковых связей головного мозга, в особенности связей фронтальной части коры с другими отделами ЦНС.

Проведенное исследование показало статистически значимое уменьшение объема серого вещества у пациентов в группе с УКР сосудистого генеза в сравнении с другими группами в средних, верхних и нижних лобных извилинах (больше в правом полушарии), нижних теменных долях, левой прецентральной извилине. Поражение передних отделов коры в целом, включая премоторную зону, приводит к нарушению модально-неспецифических факторов. Поражение премоторной области коры сопровождается нарушением модально-неспецифического фактора, который А. Р. Лурия обозначал как фактор «подвижности—инертности» нервных процессов. Нарушение этого фактора отражается на нейродинамике всех высших психических функций, снижая их подвижность, лабильность. Фронтальная атрофия проявляется нарушением исполнительных функций, замедлением обработки информации. Атрофия в области мозолистого тела может быть вторичным следствием повреждения комиссуральных волокон, вследствие сосудистого поражения. Теменные доли играют важную роль в процессе обработки информации. При поражении нижних отделов теменных извилин наблюдаются нарушения в зрительно-конструктивной деятельности, которые легко обнаружить в пробах на рисование (или копирование) различных объектов. Синдром поражения третичных височно-теменно-затылочных отделов коры, связанных с нарушением симультанного (одновременного) анализа и синтеза на более высоком надмодальностном

уровне ("квазипространственном" по Лурия). Что подтверждают найденные статистически значимые корреляции тестов на динамические и зрительно-пространственные функции с объемом лобных долей. Нарушение динамики психических процессов во многом связаны с повреждением первого функционального блока по А.Р. Лурия, то есть с повреждением восходящей ретикулярной формации головного мозга, подкорковых узлов или их связей с вышележащими структурами, играющими решающую роль в активации коры, в регуляции ее активности. Обширное субкортикальное поражение приводит к значительному повреждению структур ретикулярной формации и (или) связанных с нею подкорковых ядер, резкому снижению тонуса коры, значительному снижению скорости проведения нервного импульса, следствием чего является снижение скорости выполнения заданий, продуктивности работы, неравномерный эффект выполнения заданий, когда больному трудно сосредоточиться и он часто отвлекается во время занятий [Шахпаронова Н.В. и соавт., 2010].

Статистически значимое уменьшение объема серого вещества у пациентов в группах с УКР дегенеративного и смешанного генеза в области миндалевидных тел и гиппокампов согласуется с данными других авторов о поражении амигдаларно-гиппокампального комплекса даже в продромальной стадии БА. В этой связи следует заметить, что гиппокамп является временным хранилищем информационных паттернов, и данная его функция реализуется благодаря чрезвычайно высокой пластичности коры гиппокампа

и ее способности к «стиранию» и обновлению регистрируемых данных. Информация в гиппокампе хранится в неструктурированном виде и может быть легко изменена интерферирующими влияниями. Таким образом, важнейшей функцией гиппокампа является передача значимого информационного паттерна в структуры коры головного мозга, способны к надежному и долговременному хранению структурированных знаний [Полунина А.Г. и соавт., 2012]. Атрофия височных извилин в этих группах тесно связана с нарушением обработки слуховой информации. Пациенты показывают худшие результаты по тестам на слухоречевую память. Атрофия хвостатых ядер при БА демонстрирует вовлечение стриарной системы в патологический процесс. Поражение хвостатых ядер свидетельствует о нарушении целостности подкорковых связей. Нарушения памяти, связанные с поражением дорсолатеральной префронтальной коры и хвостатого ядра характеризуется нарушением запоминания при относительной сохранности способности узнавания.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что актуальным методом нейровизуализации, при изучении генеза КН, является ВОМ. У пациентов с ДЭ ухудшение когнитивных функций наряду с поражением белого вещества связано с уменьшением серого вещества лобных и теменных областей и отделов премоторной коры. Для больных с нейродегенеративными УКР характерна атрофия гиппокампов и других отделов коры височных долей головного мозга. У больных со смешанным характером КН наблюдается

уменьшение объемов серого вещества в височных и лобных долях. Проведение ВОМ в сочетании с нейропсихологическим исследованием пациентов позволяет уже на додементном периоде заболевания уточнить генез УКР и таким образом прогнозировать дальнейшее развитие заболевания. Представляется актуальным дальнейшее изучение возможностей методики ВОМ и внедрение ее в широкую клиническую практику для усовершенствования методов изучения когнитивных расстройств различного генеза.

Выводы

1. Умеренные когнитивные расстройства характеризуются нарушениями во всех сферах познавательной деятельности и связаны со структурными изменениями, как в белом, так и в сером веществе различных областей головного мозга.
2. Нейропсихологический анализ больных с умеренными когнитивными расстройствами показал, что для когнитивных расстройств вследствие дисциркуляторной энцефалопатии характерно нарушение нейродинамики психических процессов и в меньшей степени снижение памяти, для когнитивных расстройств нейродегенеративного генеза — преобладание нарушений кратковременной памяти, для когнитивных расстройств смешанного генеза — в равной степени сочетание лобной дисфункции, снижения памяти и нарушения зрительно-пространственной функции.
3. Характер когнитивных нарушений вследствие нарушения мозгового кровообращения в основном определяется расположением очага инфаркта в одной из стратегически значимых зон мозга. Когнитивные расстройства вследствие нарушения кровообращения в области гиппокампа проявляются преимущественно снижением памяти. При инфарктах в области таламуса повреждаются его связи с гиппокампом и префронтальной областью, что приводит к снижению ассоциативной памяти и лобной дисфункции. Инфаркты во фронтальной области проявляются нарушениями лобной и динамической функций. Для инфарктов в теменно-затылочной области характерны зрительно-пространственные и динамические нарушения, и лишь легкие мнестические расстройства.
4. Применение метода воксель-ориентированной морфометрии позволяет предположить генез когнитивных нарушений. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией ухудшение когнитивных функций

наряду с поражением белого вещества связано с уменьшением серого вещества лобных и теменных областей и отделов премоторной коры. Для больных с нейродегенеративными умеренными когнитивными расстройствами характерна атрофия гиппокампов и других отделов коры височных долей головного мозга. У больных со смешанным характером когнитивных нарушений наблюдается уменьшение объемов серого вещества в височных и лобных долях.

5. Биомаркером умеренных когнитивных расстройств при нейродегенеративном поражении является атрофия гиппокампов и миндалевидных тел, при цереброваскулярном поражении - атрофия таламусов и орбитальных частей нижних лобных извилин.

Практические рекомендации

1. При подозрении на наличие у больных симптомов умеренных когнитивных расстройств необходимо проведение комплексного нейропсихологического и нейровизуализационного исследования, а при наличии технических возможностей — воксель-ориентированной морфометрии с целью уточнения генеза когнитивного дефицита.
2. Больным, перенесшим нарушение мозгового кровообращения, уже на ранней постинсультной стадии необходимо проведение нейропсихологического обследования для выявления когнитивных расстройств и других нарушений высших психических функций с целью раннего проведения корректирующих реабилитационных мероприятий.
3. Для улучшения дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств различного генеза целесообразно проведение воксель-ориентированной морфометрии методом подсчета объема серого вещества в области гиппокампов, миндалевидных тел, таламусов и нижних лобных извилин.

Список литературы

1. Баранова Т.С. Структурные изменения головного мозга при болезни Паркинсона по данным МРТ-морфометрии (клинико-нейровизуализационное исследование): дисс. канд.мед.наук: 14.01.11. Баранова Татьяна Сергеевна. М.2013;115 с.
2. Болотова Т.А., Ануфриев П.Л. Критерии диагностики ишемических инсультов разных патогенетических подтипов у больных с атеросклерозом и артериальной гипертонией. *Анн клин.и экспер. невролог.* 2009; 3(4): 4-11.
3. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт»* 2008; 22:16–21.
4. Виноградов О.И., Кузнецов А.Н. Лакунарный инфаркт головного мозга – патогенетические подтипы. *Невролог.журн.* 2009; 14(2): 29-35.
5. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера: некоторые клинические и терапевтические аспекты. *Consilium medicum.* 2004; 8: 588-592.
6. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии. *Журн. невролог.и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009; 109(1): 70-5.
7. Дамулин И.В. Сосудистая деменция: некоторые патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты. *Рус мед журн.* 2008; 16 (5): 8-13.
8. Деменция: приоритет общественного здравоохранения/ ВОЗ; Международная организация по проблемам болезни Альцгеймера. 2013; 1:2-8.
9. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования "ПРОМЕТЕЙ"). *Consilium medicum.* 2008;10 (2):25-29.

10. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, психиатрия, психосоматика. 2012; 2:16-21.
11. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;2:8-16.
12. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Возможности холинергической терапии больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 2: 22-26.
13. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. Неврологический журнал 2006;11(прил. 1):53–6.
14. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н. и др. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга. Анн. клин. и экспер. невролог. 2007; 1(4): 36.
15. Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Воробьев С.В., Лупанов И.А. Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2):51-56.
16. Полунина А.Г., Брюн Е.А. Эпизодическая память: неврологические и нейромедиаторные механизмы. Анн. клин. и экспер. невролог. 2012; 6 (3): 53-61.
17. Ревенок Е.В. Когнитивные нарушения коркового и подкоркового типов при сосудистых заболеваниях головного мозга (нейропсихологическое и электрофизиологическое исследование): дисс. канд. мед. наук: 14.00.13. Ревенок Елена Владимировна. М.: 1999; 129 с.
18. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 288 с.

19. Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М., Кадыков А.С. Когнитивные нарушения у постинсультных больных с глубокой локализацией полушарного очага. *Анн. клин. и экспер. невролог.* 2010; 4(3): 4-10.
20. Юдина Е.Н. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона: дисс. канд. мед. наук: 14.01.11. Юдина Елизавета Николаевна. М. 2014; 116 с.
21. Яхно Н.Н. Неврологические расстройства в неврологической клинике. *Невролог. журн.* 2006; 11(1): 4-12.
22. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера: клиника, патогенез, лечение. *Русск. мед. журн.* 2006; 14 (9): 641-646.
23. Adair J.C., Charlie J., Dencoff J.E. et al. Measurement of gelatinase B (MMP-9) in the cerebrospinal fluid of patients with vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke.* 2004; 35: 159–62.
24. Alberta M., De Kosky S., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011; 7(3): 270–279.
25. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-Based Morphometry — The Methods. *NeuroImage* 2000; 11: 805–821.
26. Awad I., Masaryk T., Magdinec M. Pathogenesis of subcortical hypertensive lesions on MRI of the brain. *Stroke.* 1993; 24: 1339–46.
27. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E. et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2000; 31: 1494–501.
28. Barba R., Morin M., Cemillan C. et al. Previous and incident dementia as risk factors for mortality in stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 1993–8.
29. Baum L., Lam L.C., Kwok T., et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with vascular dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2006; 22: 301–305.

30. Benisty S., Gouw A.A., Porcher R. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes:the LADIS study. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2009;80:478–483.
31. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment. *Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2005;76(Suppl V):35–44.
32. Brandt T., Steinke W., Thie A. et al. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. Multicenter results and a review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 170-82.
33. Caplan L.R. Binswanger' disease—revisited. *Neurology* 1995; 45:626–633.
34. Castaigne P., Lhermitte F., Buge A. et al. Paramedian thalamic and midbrain infarcts: clinical and neuropathological study. *Ann Neurol* 1981; 10: 127–48.
35. Chételat G., Villemagne V.L., Bourgeat P. et al. Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Research Group. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2010;67:317–324.
36. Chui H.C., Victoroff J.I., Margolin D. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*. 1992; 42:473–480.
37. Clark L.R., Delano-Wood L., Libon D.J. at al. Are empirically derived subtypes of mild cognitive impairment diagnoses consistent with conventional subtypes? *J Int Neuropsychol Soc*. 2013; 19:635–645.
38. de Leon M., Golomb J., Convit A. et al. Measurement of medial temporal lobe atrophy in diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1993; 9;341(8837):125-6.
39. Delano-Wood L., Bondi M.W., Sacco J. et al. Heterogeneity in mild cognitive impairment: Differences in neuropsychological profile and

- associated white matter lesion pathology. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009; 15:906–914.
40. Delay J., Brion S. *Les De'mences Tardives.* Paris: Masson et Cie. 1962.
41. Desmond D. Vascular dementia: a construct in evolution. *Cerebrovasc Brain Metab Res.* 1996; 8: 296-325.
42. Dichgans M. Cognition in CADASIL. *Stroke.* 2009;40:45–7.
43. Englund E. Neuropathology of white matter lesions on vascular cognitive impairment. *Cerebrovascular Diseases.* 2002,13:11–15.
44. Eppig J., Wambach D., Nieves C. et al. Dysexecutive functioning in mild cognitive impairment: Derailment in temporal gradients. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012; 18:20–28.
45. Erkinjuntti T., Inzitari D., Pantoni L. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *Journal of Neural Transmission. Supplement.* 2000; 59:23–30.
46. Farooq M.U., Gorelick P.B. Vascular Cognitive Impairment. *Cardiovascular disease and stroke.* 2013;15:330.
47. Fernando M., Ince P. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci.* 2004; 226(1-20): 13-7.
48. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci.* 2010; 299:139-149.
49. Ferri C.P., Prince M., Brayne C. et al. Global prevalence of dementia: Delphi consensus study. *Lancet.* 2005; 366;2112-7.
50. Ferro J. Hyperacute cognitive stroke syndromes. *J Neurol.* 2001; 248: 841-9.
51. Frisoni G., Testa C., Zorzan A., et al. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73(6):657-64.
52. Ganguli M., Snitz B.E., Saxton J.A. et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch. Neurol.* 2011; 68(6):761–767.

53. Gasparovic C., Prestopnik J., Thompson J. et al. 1H-MR spectroscopy metabolite levels correlate with executive function in vascular cognitive impairment. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2013; 84(7):715-21.
54. 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; 51(8):1064-71.
55. Ghika J., Bogousslavsky J., Regli F. Infarcts in the territory of the deep perforators from the carotid system. *Neurology*. 1989; 39: 507-12.
56. 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; 42:2672–713.
57. Gorelick P.B.: Risk factors for dementia and Alzheimer’s disease. *Stroke* 2004, 35(11 suppl 1):2620–2622.
58. Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997; 349(9068):1793-1796.
59. Grundman M., Petersen R.C., Ferris S.H. et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of neurology*. 2004; 61 (1): 59–66.
60. Gurol M.E., Irizarry M.C., Smith E.E. et al. Plasma beta-amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2006; 66:23–9.
61. Hachinski V., Bowler J. Vascular dementia. *Neurology*. 1993; 43: 2159-60.
62. Hachinski V., Iliff L.D., Zilhka E. et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*.1975; 32(9):632-7.

63. Hebert R., Lindsay J., Verreault R. et al. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*. 2000; 31:1487–1493.
64. Henon H., Durieu I., Guerouaou D. et al. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*. 2001; 57: 1216–22.
65. Horinek D., Varjassyova A., Hort J. Magnetic resonance analysis of amygdala volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2007; 20(3):273-7.
66. Ince P. G. Acquired forms of vascular dementia. *Cerebrovascular diseases*. ISN Neuropath Press; Basel. 2005; 316-323.
67. Ivan C., Seshadri S., Beiser A. et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2004; 35: 1264–8.
68. Jack C.R., Lowe V.J., Weigand S.D. et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009; 132:1355–1365.
69. Jellinger K. The enigma of mixed dementia. *Alzheimer Dement*. 2007; 3(1): 40-53.
70. Jellinger K., Attems J. Neuropathological evolution of mixed dementia. *J Neurol Sci*. 2007; 257(1-2):80-7.
71. Karas G., Scheltens P., Rombouts S. et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2004 Oct 23(2): 708-16.
72. Kokmen E., Whisnant J., O'Fallon W. et al. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960–1984). *Neurology*. 1996; 46: 154–9.
73. Kopelman M. Disorders of memory. *Brain*. 2002; 125: 2152-90.

74. Kordower J., Chu Y., Stebbins G., et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2001; 49(2):202-13.
75. Kuller L.H., Lopez O.L., Newman A. et al. Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology.* 2003; 22:13–22.
76. Lanna M., Madeira D., Alves G., Alves C. Vascular dementia by thalamic strategic infarct. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2008; 66(2-B): 412-4.
77. Levine D.A., Langa K.M. Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implication; *Neurotherapeutics.* 2011;8:361–373.
78. Leys D., Hénon H. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 752–9.
79. Li C., Du H., Zheng J., et al. A voxel-based morphometric analysis of cerebral gray matter in subcortical ischemic vascular dementia patients and normal aged controls. *Int J Med Sci.* 2011; 8(6):482-6.
80. Libon D.J., Bondi M.W., Price C.C. et al. Verbal serial list learning in mild cognitive impairment: A profile analysis of interference, forgetting, and errors. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011; 17:905–914.
81. Libon D.J., Xie S.X., Eppig J. et al. The heterogeneity of mild cognitive impairment: A neuropsychological analysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010; 16:84–93.
82. Lim A., Tsuang D., Kukull W. et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(5): 564-9.
83. Linden T., Skoog I., Fagerberg B. et al. Cognitive impairment and dementia 20 months after stroke. *Neuroepidemiology.* 2004; 23: 45–52.
84. Looi J., Sachdev P. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology.* 1999; 53(4): 670-8.
85. Lopez L. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneap Minn)* 2013; 19(2):411–424.

86. Louissaint Jr A, Rao S, Leventhal C, et al. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron*.2002; 34:945–60.
87. Madsen S.K., Ho A.J., Hua X., Saharan P.S. et al.3D maps localize caudate nucleus atrophy in 400 Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and healthy elderly subjects. *Neurobiol Aging*. 2010; 31:1312–1325.
88. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol*. 2001; 8: 621–7.
89. Maguire E.A. et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2000; 97: 4398-4403.
90. Mahley R.W.,Weisgraber K.H., Huang Y. Apolipoprotein E4:a causative factor and therapeutic target in neuropathology,including Alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2006; 103:5644.
91. McDonald C.R., McEvoy L.K., Gharapetian L. et al. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology*. 2009; 73:457–46.
92. McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease. *Neurology*. 1984; 34:939–944.
93. Mielke M.M., Vemuri P., Rocca W.A. Clinical epidemiology of Alzheimer’s disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 37–48.
94. Miniño A.M., Xu J., Kochanek K. Deaths: final data for 2008. *National Vital Statistics Reports*. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2011; 59(10):1-152.
95. Mok V., Wong A., Lam W. et al. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 560–6.

96. Murray C., Lopez A. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1436–42.
97. Nyenhuis D., Gorelick P. Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46:1437–48.
98. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* .2003; 2:89–98.
99. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke*. 1997; 28: 652–659.
100. Pasquier F., Leys D. Post-stroke dementia: incidence and relationship with pre-stroke cognitive decline. *Neurology*. 2001; 57: 1216–1222.
101. Pedelty L., Nyenhuis D.L. Vascular Cognitive Impairment Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. 2006, 8:243–250.
102. Pennanen C., Kivipelto M., Tuomainen S. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*. 2004; 25(3):303-10.
103. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*. 2004; 256: 183–194.
104. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: where are we? 2005 *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005;19(3):166-9.
105. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9.
106. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*.1999; 56 (3): 303–8.
107. Pihlajamäki M., Jauhiainen A., Soininen H. Structural and functional MRI in mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6(2):179-85.
108. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R. et al. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke*. 1998; 29: 75–81.

109. Portet F., Ousset P.J. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:714-8.
110. Quinque E., Arélin K., Dukart J., Identifying the neural correlates of executive functions in early cerebral microangiopathy: a combined VBM and DTI study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(10):1869-78.
111. Raji C., Lopez O., Kuller L. White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders. *Neurobiol Aging*. 2012; 33(4): 7-16.
112. Rasquin S., Verhey F., van Oostenbrugge J. et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1562–7.
113. Rockwood K. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173:489-495.
114. 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;54:447–51.
115. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43:250–260.
116. Rosenberg G.A. Inflammation and white matter damage in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2009;40:20–3.
117. Rowan E., Morris C.M., Stephens S., et al. Impact of hypertension and apolipoprotein E4 on poststroke cognition in subjects >75 years of age. *Stroke*. 2005; 36:1864–8.
118. Sachdev P, Wen W., Chen X. et al. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology*. 2007; 68: 214–222.

119. Scheltens P., Leys D., Barkhof F. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(10): 967-972.
120. Schmidt R. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet*. 2003; 361: 2046–204.
121. Schmidt-Wilcke T., Poljansky S., Hierlmeier S. et al. Memory performance correlates with grey matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients with mild cognitive impairment and healthy controls –a voxel based morphometry study. *Neuroimage*. 2009; 47(4):1914-20.
122. Schneider J., Arvanitakis Z., Bang W., et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007; 69(24):2197-204.
123. Sibolt G., Curtze S., Melkas S. et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:722-6.
124. Sim F.J., Zhao C., Penderis J., et al. The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation. *J Neuroscience*. 2002; 22:2451–9.
125. Simpson J.E., Fernando M.S., Clark L. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: astrocytic, microglial and Current Atherosclerosis Reports. 2013; 15:330-7.
126. Snowdon D., Greiner L., Mortimer J. et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *J.A.M.A.* 1997; 277(10): 813-7.
127. Starkstein S., Sabe S., Vasquez S. et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer’s disease. *Stroke*. 1996; 7: 408–14.

128. 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; 63(8): 916–24.
129. Tang W., Chan S., Chiu H. et al. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese. *Stroke*. 2004; 35: 930–5.
130. Tatemichi T., Foulkes M., Mohr J. et al. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort: prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke*. 1990; 21: 858–66.
131. Tomlinson B., Blessed G., Roth M. Observations on the brains of demented old people. *Journal of the Neurological Sciences*. 1968; 7: 331–56.
132. Utermann G. Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. *American Heart Journal* 1987; 113(2 Part 2):433-40.
133. van Gijn J. Leukoaraiosis and vascular dementia. *Neurology*. 1998; 51: S3–S8.
134. Wade J., Hachinski V.: Revised ischemic score for diagnosing multi-infarct dementia. *J Clin Psychiatry*. 1986; 47:437–438.
135. Weiner M.W., Veitcha D.P., Aisen P.S. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(5):111–194.
136. Weller R.O., Boche D., Nicoll J.A. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathologica*. 2009; 118:87–102.
137. Wentzel C., Rockwood K. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*. 2001 Aug 28; 57(4):714-6.
138. Wentzel C.; Rockwood K.; MacKnight C. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001; 57:714–716.

139. Winblad B., Palmer K., Kivipelto M., et al. Mild cognitive impairment- beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256(3):240-246.
140. www.dsm5.org
141. Yamamoto H., Watanabe T., Miyazaki A., et al. High prevalence of Chlamydia pneumoniae antibodies and increased high-sensitive C-reactive protein in patients *J Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2006 ; 77(6): 714–718.
142. Yi L., Wang J., Jia L. et al. Structural and functional changes in subcortical vascular mild cognitive impairment: a combined voxel-based morphometry and resting-state fMRI study. *PLoS One*. 2012; 7(9):447-58.
143. Zekry D., Hauw J., Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis and treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50(8):1431-8.
144. Zhu L., Fratiglioni L., Guo Z. et al. Association of stroke with dementia, cognitive impairment, and functional disability in the very old: a population-based study. *Stroke*. 1998; 29: 2094–9.
145. Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms of Alzheimer’s neurodegeneration. *Trends Neurosci*. 2005; 28: 202–208.

Работы, опубликованные автором

146. Дамулина А.И., Кадыков А.С. Когнитивные нарушения при хронической ишемии головного мозга. *Фарматека*. 2014;10: 63-69.
147. Дамулина А.И., Кадыков А.С. Особенности нейропсихологического профиля у больных с умеренными когнитивными нарушениями различного генеза». *Избранные вопросы нейрореабилитации: материалы VII международного конгресса «Нейрореабилитация — 2015*. 2015; 99-101.

148. Дамулина А.И., Кадыков А.С., Коновалов Р.Н. Клинико-нейровизуализационные сопоставления при сосудистых умеренных когнитивных нарушениях. Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського. 2014; 2 (2):63–68.
149. Дамулина А.И., Кадыков А.С., Коновалов Р.Н. Умеренные когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. I Национальная конференция с международным участием «От фундаментальной неврологической науки к клинике. Москва, 2014; 40-43.
150. Дамулина А.И., Кадыков А.С., Коновалов Р.Н. Умеренные когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114 (8):122.
151. Дамулина А.И., Кадыков А.С., Коновалов Р.Н. Умеренные когнитивные нарушения – следствие сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга. Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация (Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием).2014; 942-946.
152. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Постинсультные когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2015; 20 (1): 12–19.
153. Домашенко М. А., Дамулина А. И. Лакунарный инфаркт. Российский медицинский журнал. 2013;3:42-47.
154. Damulina A., Kadukov A., Konovalov R. Vascular cognitive impairment. A comparative neuropsychological and VBM study. 24 Alzheimer Europe Conference. Dignity and autonomy in dementia. 2014;35.