

*На правах рукописи*

**ДАМУЛИНА АННА ИГОРЕВНА**

**Умеренные когнитивные расстройства:  
клинико-нейровизуализационное сопоставление**

14.01.11 – нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

**Работа выполнена** в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Кадыков Альберт Серафимович**

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук

**Коновалов Родион Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Захаров Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Котов Сергей Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неврологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «27» октября 2015 г., в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д.001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д.001.006.01,  
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** 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]. 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 нейropsychологическим 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 нейropsychологического 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.

### **Апробация работы**

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, лаборатории патологической анатомии, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории клинической фармакокинетики, лаборатории нейрохимии, отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН от 2 июля 2015 года. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на I Национальной конференции с международным участием «От фундаментальной неврологической науки к клинике»

(Москва, 2014 г.), 24 Alzheimer Europe Conference Dignity and autonomy in dementia (Glasgow, 2014), Всероссийской научной конференции с международным участием «Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация» (Москва, 2014 г.), III Российском Международном Конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014).

### **Внедрение результатов работы**

Полученные результаты внедрены в практику работы 3 неврологического отделения, отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 печатных работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Подана заявка на патент N2015122229 «Способ дифференциальной диагностики умеренных когнитивных расстройств» от 10.06.2015.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно был проведён полный клинический и неврологический осмотр каждого участника исследования, сбор анамнеза, оценка по клиническим шкалам. Лично автором проводилось нейропсихологическое исследование, обработка данных нейровизуализационного обследования. Самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и иллюстрирована 34 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, 3 глав собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель содержит 154 источника литературы, из которых 31 отечественных и 123 иностранных автора.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Общая характеристика больных

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.

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

Также все пациенты имели менее 25 баллов и более 17 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCa). При анализе полученных данных все обследуемые были разделены на 5 групп (Таблица 1).

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования.

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

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

1. наличие сосудистых факторов риска;
2. более 7 баллов по ишемической шкале Хачинского;
3. наличие у пациента ДЭ: по анамнестическим, клиническим данным и результатам 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 нарушения мозгового кровообращения (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, 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. когнитивные нарушения, 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 его родственников или близких людей. Во время сбора анамнеза обязательной являлась оценка сопутствующих соматических заболеваний, типа течения заболевания, определение колебания выраженности когнитивных нарушений, оценка бытовых и профессиональных навыков пациента, наличие поведенческих и аффективных расстройств. Были проведены лабораторные исследования: общий анализ крови, гормоны щитовидной железы, биохимический анализ крови (глюкоза, электролиты, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, витамин В12, фолаты, RW, ВИЧ). Для определения наличия и степени выраженности атеросклероза всем больным было проведено ДСМАГ.

Методы нейропсихологического обследования. Всем пациентам было проведено расширенное нейропсихологическое обследование с качественной и количественной оценкой полученных результатов при помощи следующих методик: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa) [Nasreddine Z., 1996], тест вербальных ассоциаций [Lezak M.D., 1983], тест повторения цифр в прямом и обратном порядке [Wechsler D., 1945], проба Шульте [Блейхер В.М., 2002], методика запоминания 10 слов [Rosen W. et al. 1984], методика опосредованных ассоциаций [А.Н.Леонтьев, 1930], батарея лобной дисфункции (FAB) [V.Dubois et al., 2000], тест рисования часов [Shulman et al., 1986], госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [Zigmond A., 1983].

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 (ВОМ). 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. Для нивелирования индивидуальных особенностей строения перед статистической обработкой изображения серого вещества каждого обследуемого были подвергнуты сглаживанию («smoothing»). Для визуализации результатов ВОМ и вывода данных статистического анализа использовалась программа xjView (Рис. 1).

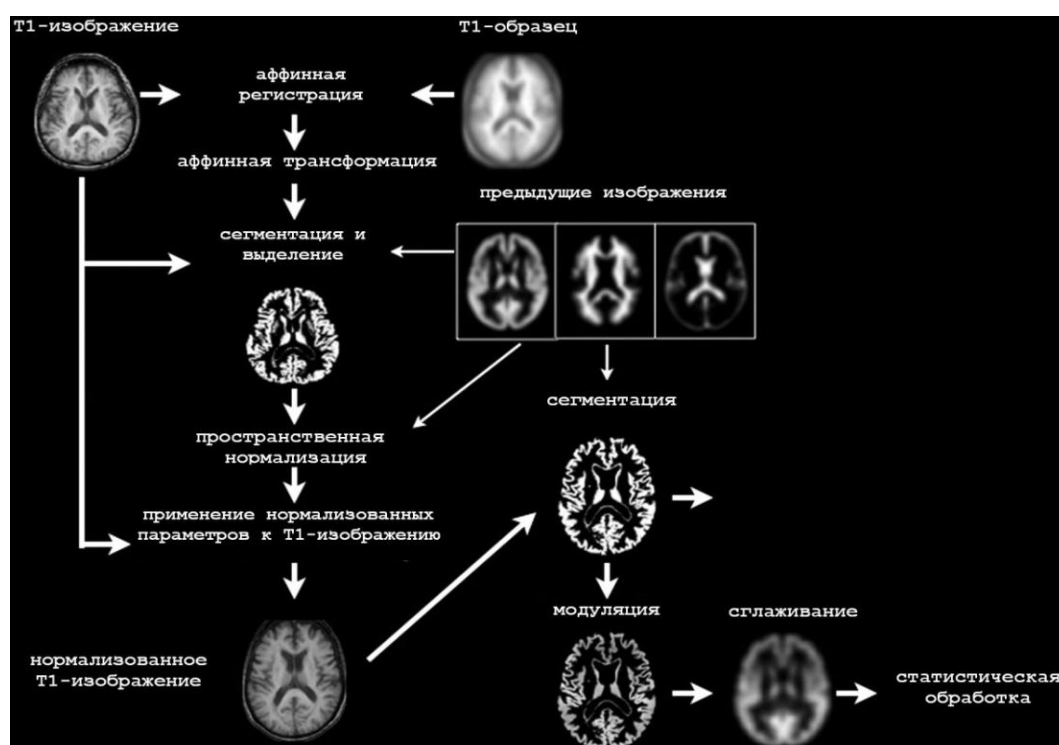


Рисунок 1. Этапы проведения ВОМ.

### Морфометрия регионов интереса.

На основе данных литературы и полученных результатов ВОМ были выбраны регионы интереса. Для определения объемов серого вещества в зонах интереса с помощью программы WFU\_PickAtlas были созданы следующие маски в левом и правом полушарии:

миндалевидное тело; хвостатое ядро; клин; оперкулярная 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 производился при помощи утилиты EasyVolumes ([http://www.sbirc.ed.ac.uk/LCL/LCL\\_M1.html](http://www.sbirc.ed.ac.uk/LCL/LCL_M1.html)) (Рис.2).

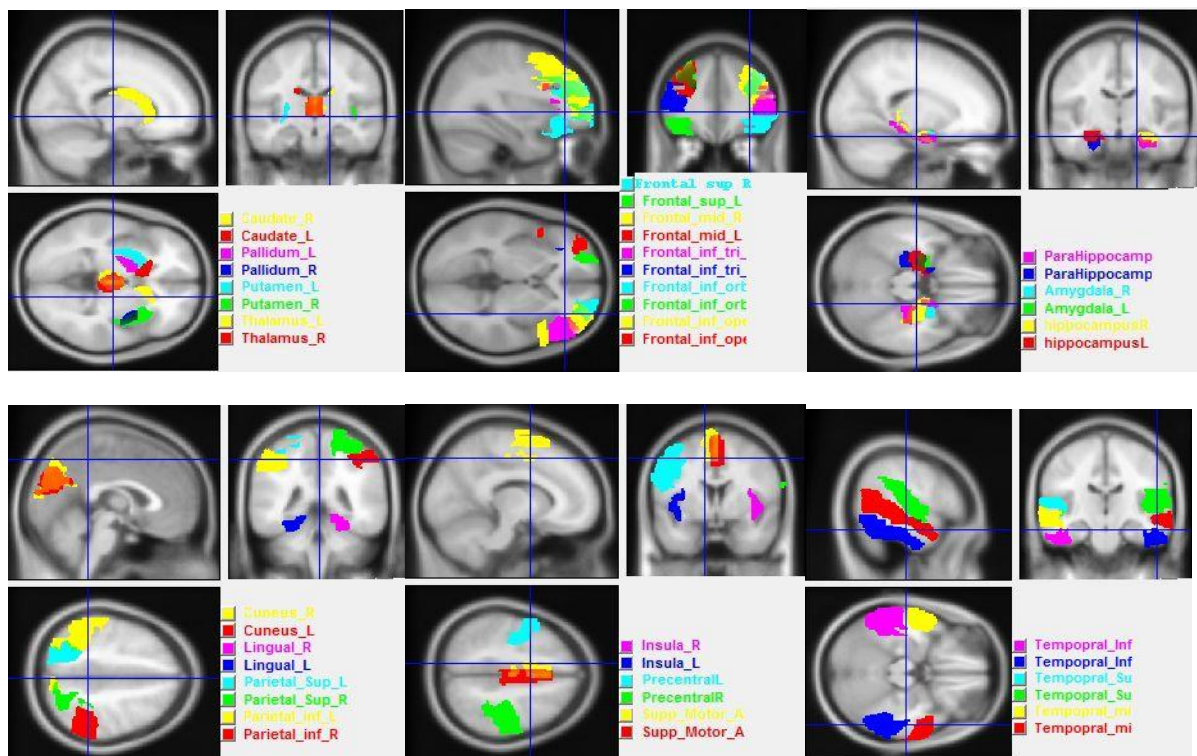


Рисунок 2. Области наложения масок в регионах интереса.

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. При статистической обработке ВОМ-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  $p$ . 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.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (номер протокола 15/12 от 19.12.13 г.). Все участники перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Постинсультные умеренные когнитивные расстройства

В связи с гетерогенностью когнитивных нарушений в группе с постинсультными УКР все пациенты были разделены по локализации очага инфаркта (Рис.3).

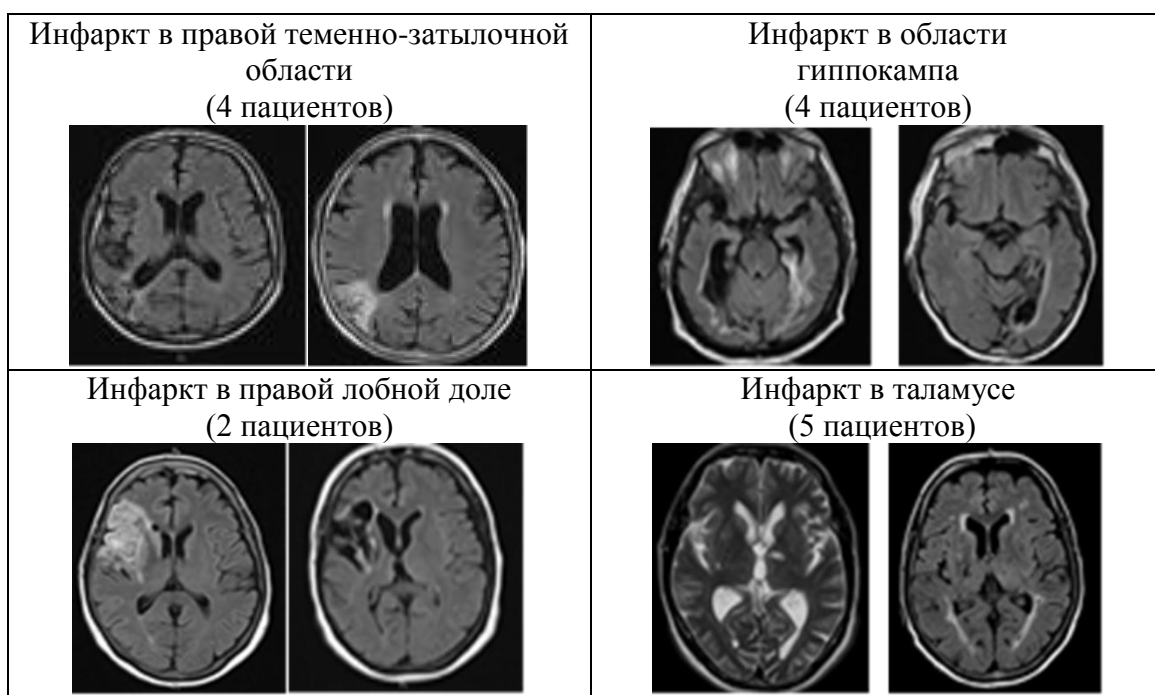


Рисунок 3. Нейровизуализационная характеристика больных в группе с постинсультными УКР.

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. Различия между группами проводились с применением критерия Манна-Уитни (Таб.2, рис.4).

Таблица 2. Характеристика больных с постинсультными УКР.

тесты	Теменно-затылочная область	Гиппокамп	Лобная доля	Таламус
Группа	1	2	3	4
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
ФАВ (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

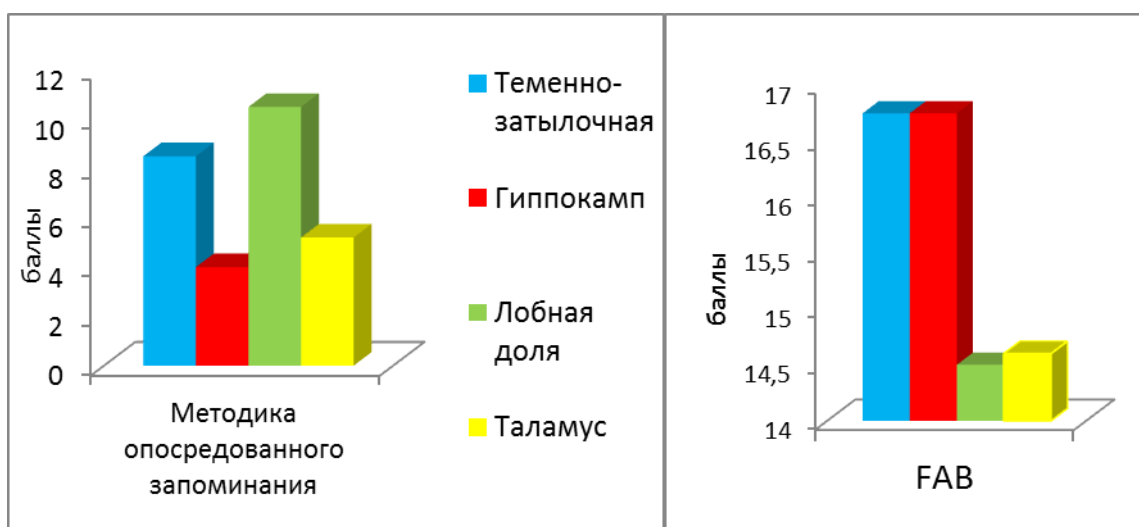


Рисунок 4. Характеристика больных с постинсультными УКР.

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

Общие данные по исследованию нейропсихологического профиля у пациентов представлены в таблице 3 и на рисунке 5. Приведены медианы данных, в скобках указаны квартили. Различия между группами проводились с применением критерия Манна-Уитни. У всех групп пациентов наблюдалось системное снижение высших психических функций. Наиболее низкий балл по шкале МоСа, 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.

Таблица 3. Результаты нейропсихологического обследования пациентов с УКР.

Нейропсихологические шкалы		УКР сосудистого генеза (ДЭ)	УКР смешанного генеза	УКР нейродегенеративного генеза	Группа контроля
МоСа		23[20,5;23,5]#*£	19 [17;20]*£	21 [18;21]#£	28[26,5; 28,5]
СубтестМоСа 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 (количество 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 МоСа 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 £  $p < 0,05$

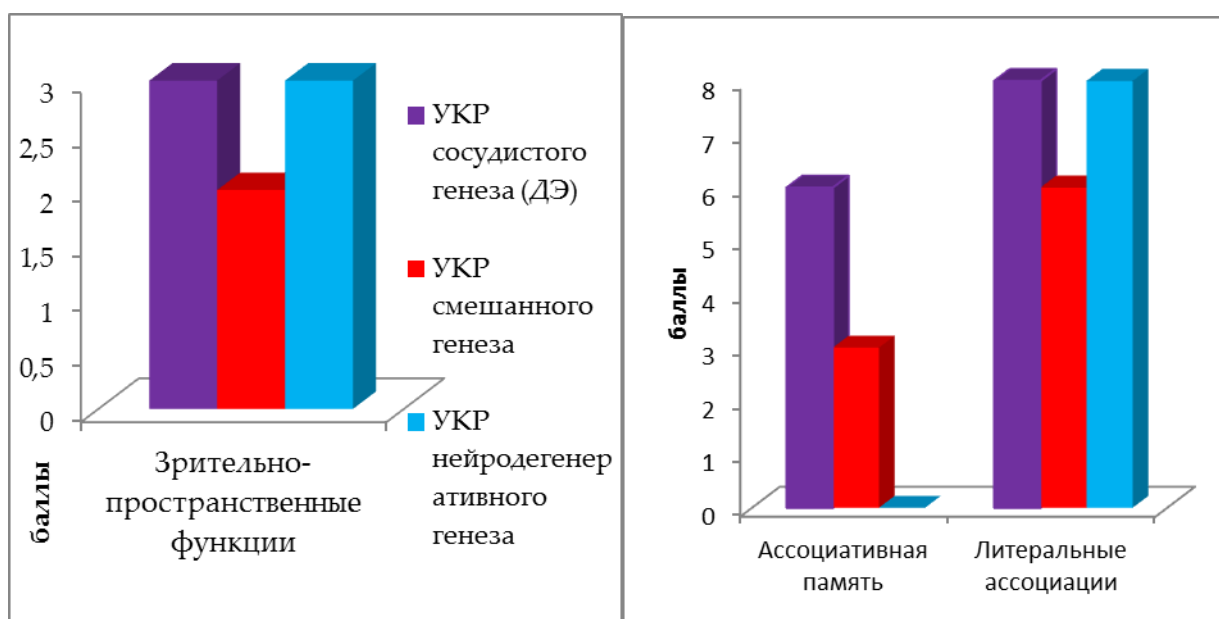


Рисунок 5. Результаты нейропсихологического обследования пациентов с УКР

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 (Рис.6).

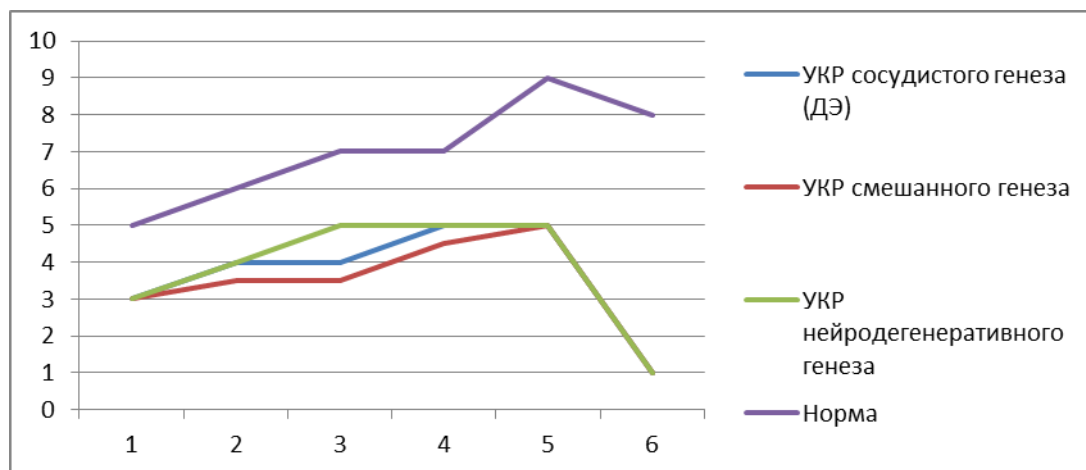


Рисунок 6. Кривые памяти по результатам теста 10 слов у пациентов с УКР.

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 УКР быстрее истощалась умственная работоспособность (Рис.7).

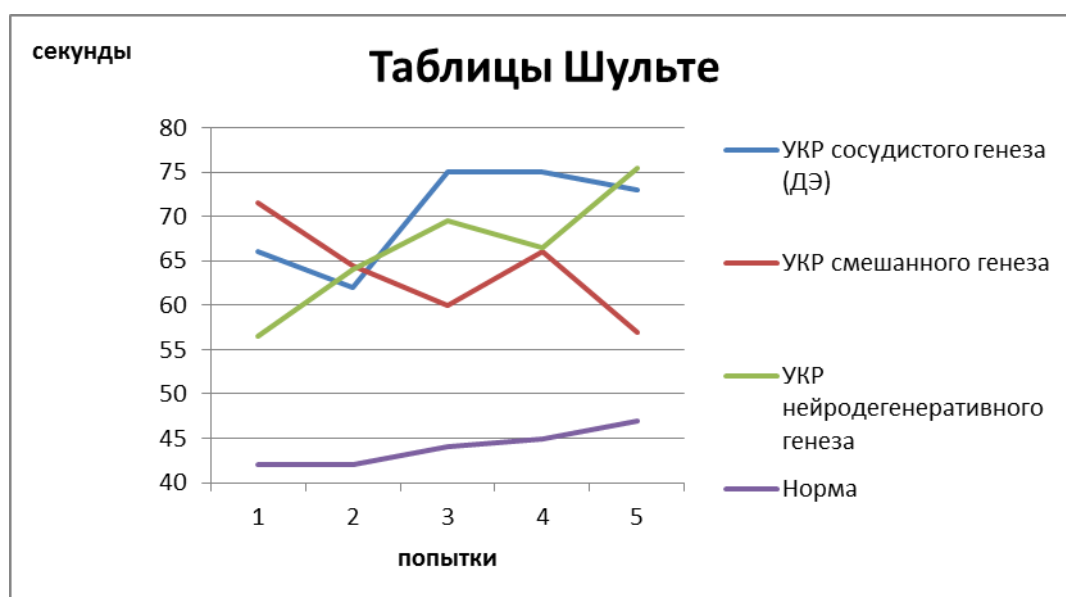


Рисунок 7. Графическая кривая выполнения таблиц Шульте пациентами с УКР.

По причине того, что в каждой из групп пациентов выявлялись нарушения во всех когнитивных сферах, для проведения оценки степени преобладания вида КН в каждой из групп был проведен кластерный анализ методом К-средних. Все пациенты по каждому из результатов когнитивных тестов были разделены на 3 кластера в зависимости от выраженности КН. 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.8).

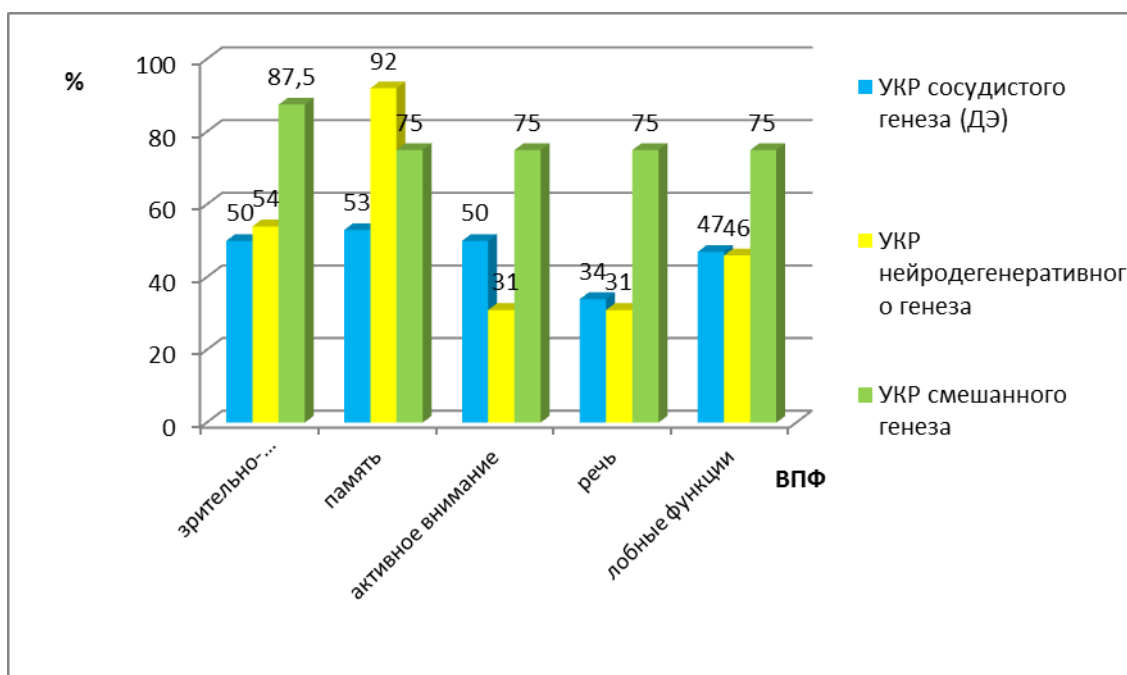


Рисунок 8. Результаты кластерного анализа у пациентов с УКР.

### **Нейровизуализационная оценка пациентов с применением метода воксель-ориентированной морфометрии.**

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.4).

Таблица 4. 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]

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 левой нижней теменной доле; левой прецентральной извилине, правой нижней лобной извилине (Рис.9).

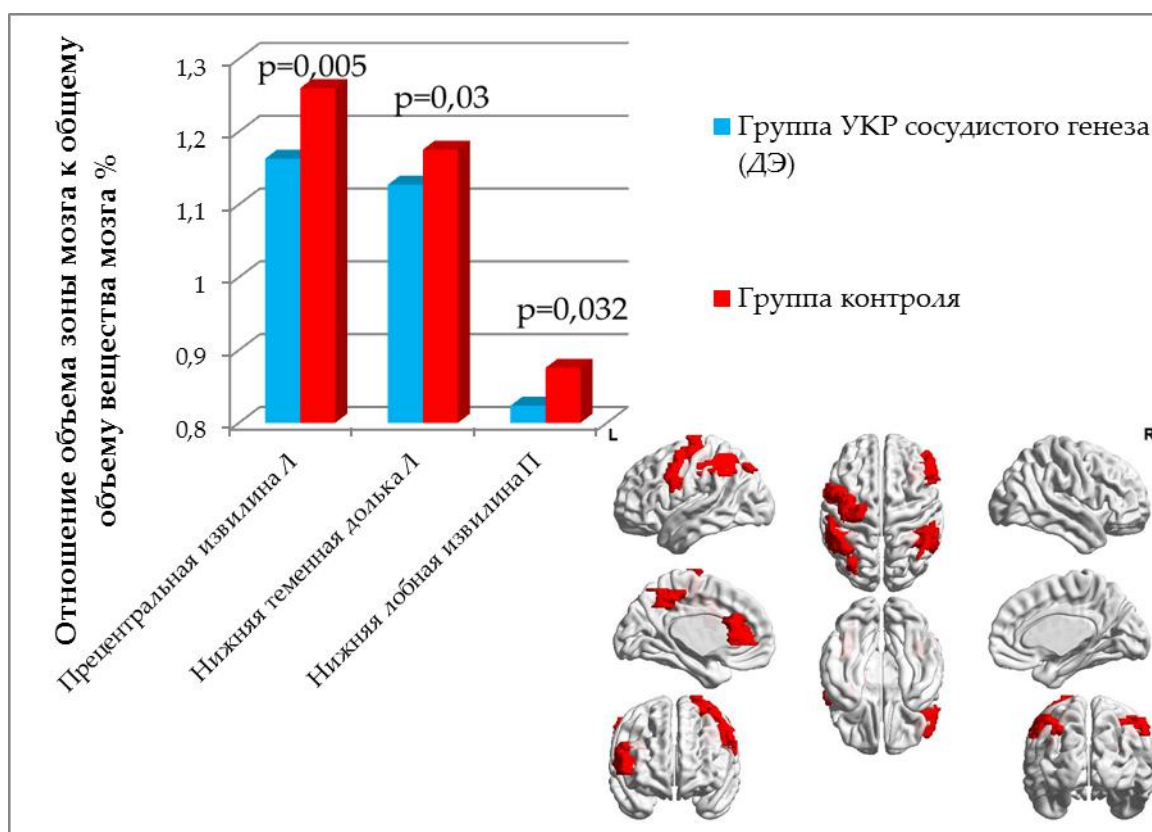


Рисунок 9. Результаты ВОМ в регионах интереса у пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ) в сравнении с группой контроля.

При проведении морфометрии регионов интереса у пациентов в группе с УКР смешанного генеза в сравнении с группой контроля отмечался статистически значимо меньший объем серого вещества в области правого и левого миндалевидных тел, а также

статистически значимо больший объем серого вещества в области обеих клиновидных извилин (Рис.10).

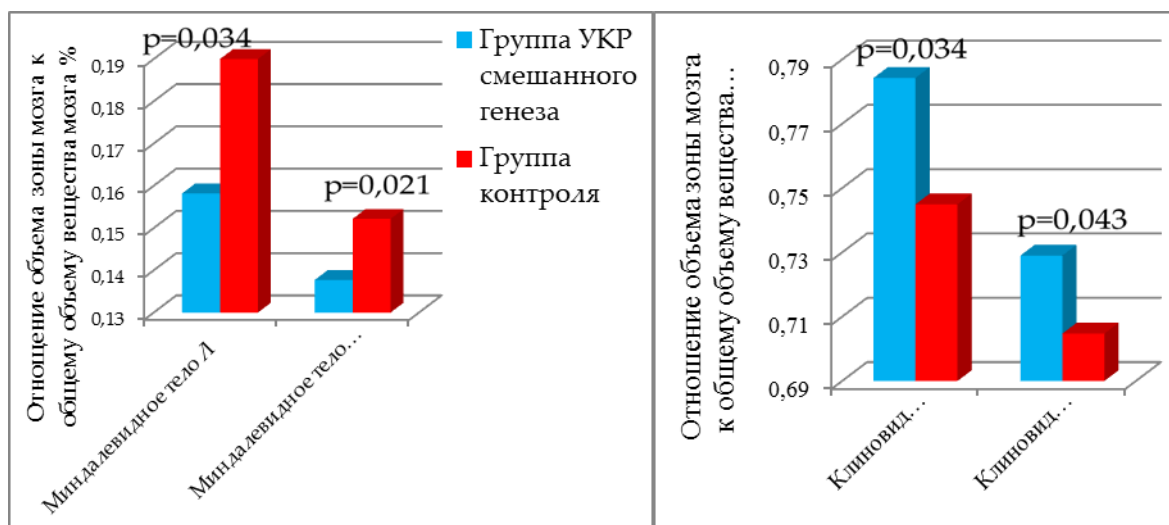


Рисунок 10. Результаты ВОМ в регионах интереса у пациентов с УКР смешанного генеза в сравнении с группой контроля.

При проведении морфометрии регионов интереса у пациентов в группе с УКР нейродегенеративного генеза в сравнении с группой контроля отмечался статистически значимо меньший объем серого вещества в области миндалевидных тел; правой нижней теменной извилины; правого бледного шара; левой скорлупы; обоих гиппокампов (Рис.11).

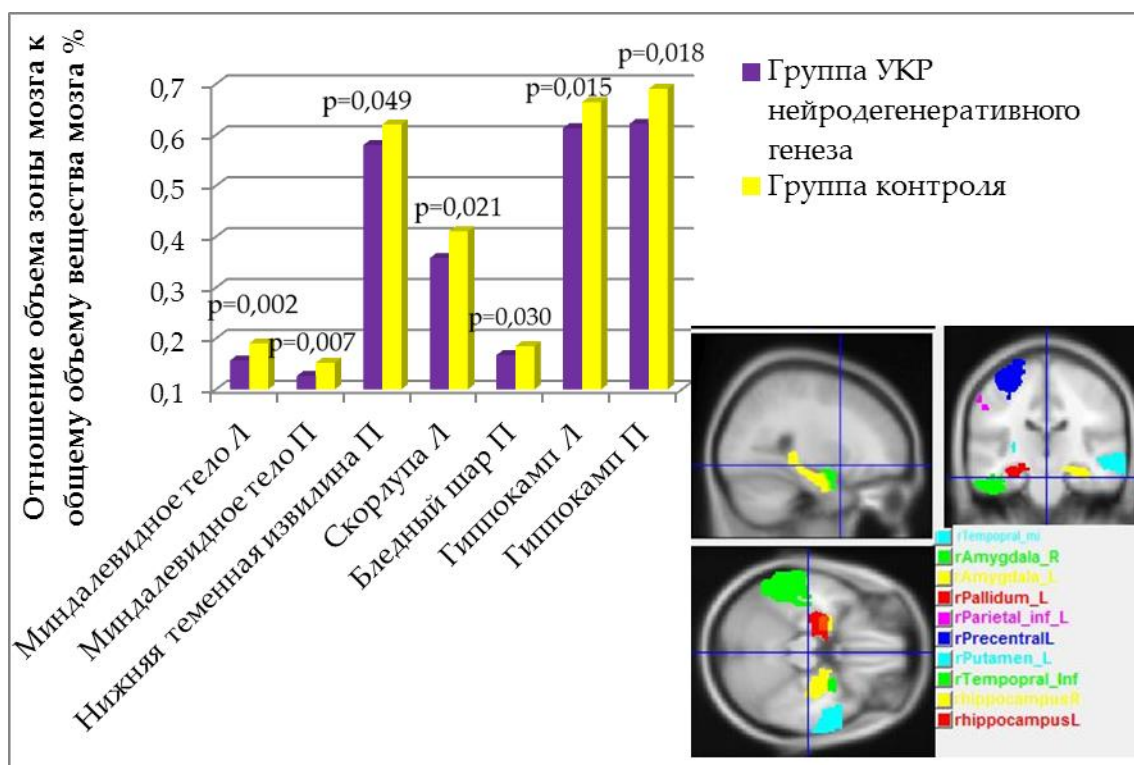


Рисунок 11. Результаты сравнения объемов серого вещества у пациентов в группах с УКР нейродегенеративного генеза и группой контроля.

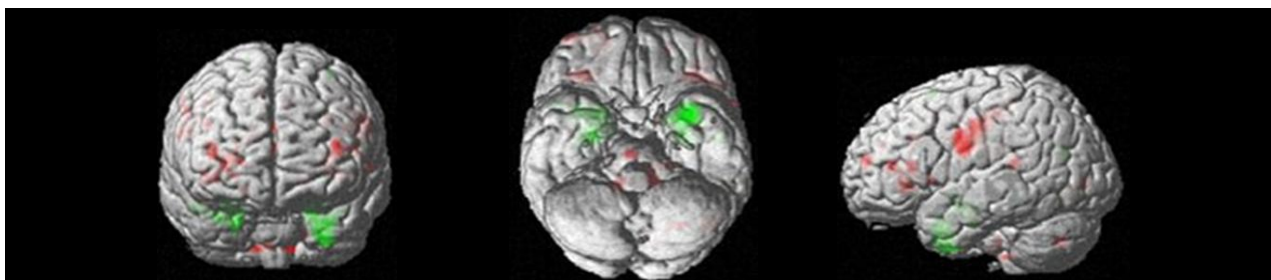
При сравнении объемов серого вещества пациентов в группе с УКР сосудистого генеза (ДЭ) с пациентами группы УКР нейродегенеративного генеза у пациентов с нейродегенеративными УКР отмечалось уменьшение объемов серого вещества в области обоих гиппокампов; левой парагиппокампальной извилины; левой височной доли.

У пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР отмечался меньший объем серого вещества в правой постцентральной извилине; средних лобных извилинах; поясных извилинах; правой прецентральной извилине; 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: обоих гиппокампов; левых верхних и нижних височных долей; левой парагиппокампальной извилине. У пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР отмечался меньший объем серого вещества в левой орбитальной части нижней лобной извилины, в правой верхней теменной дольке (Таб.5).

Таблица 5. Результаты ВОМ у пациентов с УКР в сравнении между группами.

<b>Пациенты с УКР сосудистого генеза (ДЭ) в сравнении с группой нейродегенеративного генеза</b>								
<b>Области уменьшения серого вещества у пациентов с нейродегенеративными УКР (зеленый цвет) по сравнению с сосудистыми (ДЭ)УКР</b>								
Зона мозга	Полушарие Л-левое П-правое	Различие объемов (воксели)	P Uncorrected (кластерный уровень)	P Uncorrected (пиковый уровень)	T max	X	Y	Z
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
<b>Области уменьшения серого вещества у пациентов с сосудистыми (ДЭ) УКР (красный цвет) по сравнению с нейродегенеративными УКР</b>								
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

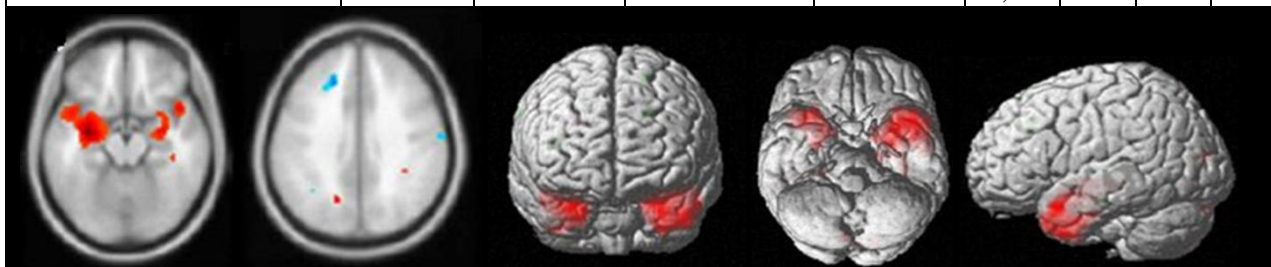


**Пациенты с УКР сосудистого генеза (ДЭ) в сравнении с группой смешанного генеза  
Области уменьшения серого вещества у пациентов со смешанными УКР по сравнению с сосудистыми (ДЭ) УКР (голубой цвет)**

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
Глазничная часть нижней лобной извилины	Л				3,54	-27	35	-9
					3,16	-39	38	-18
Верхняя теменная долька	П	421	0,054	0,001	3,75	33	-76	43
					3,23	26	-69	51
					3,16	39	-66	51



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

Отмечались статистически значимые положительные корреляционные зависимости: теста на ассоциативную память с объемом левого хвостатого ядра ( $r=0,28$ ,  $p=0,024$ ) и левой нижней височной извилины ( $r=0,31$ ,  $p=0,012$ ); субтеста МоСа на непосредственное воспроизведение 5 слов с левой нижней височной извилиной ( $r=0,27$ ,  $p=0,05$ );

отсроченного воспроизведения 10 слов (после 5 попыток повторения 10 слов) с орбитальными частями левой и правой нижних лобных извилин ( $r=0,26$ ,  $p=0,035$ ;  $r=0,27$ ,  $p=0,03$ ).

Отмечались статистически значимые положительные корреляционные зависимости субтеста МоСа на зрительно-пространственные функции, с объемом орбитальных частей левой и правой нижних лобных извилин ( $r=0,36$ ,  $p=0,02$ ;  $r=0,26$ ,  $p=0,037$ ; рис.12).

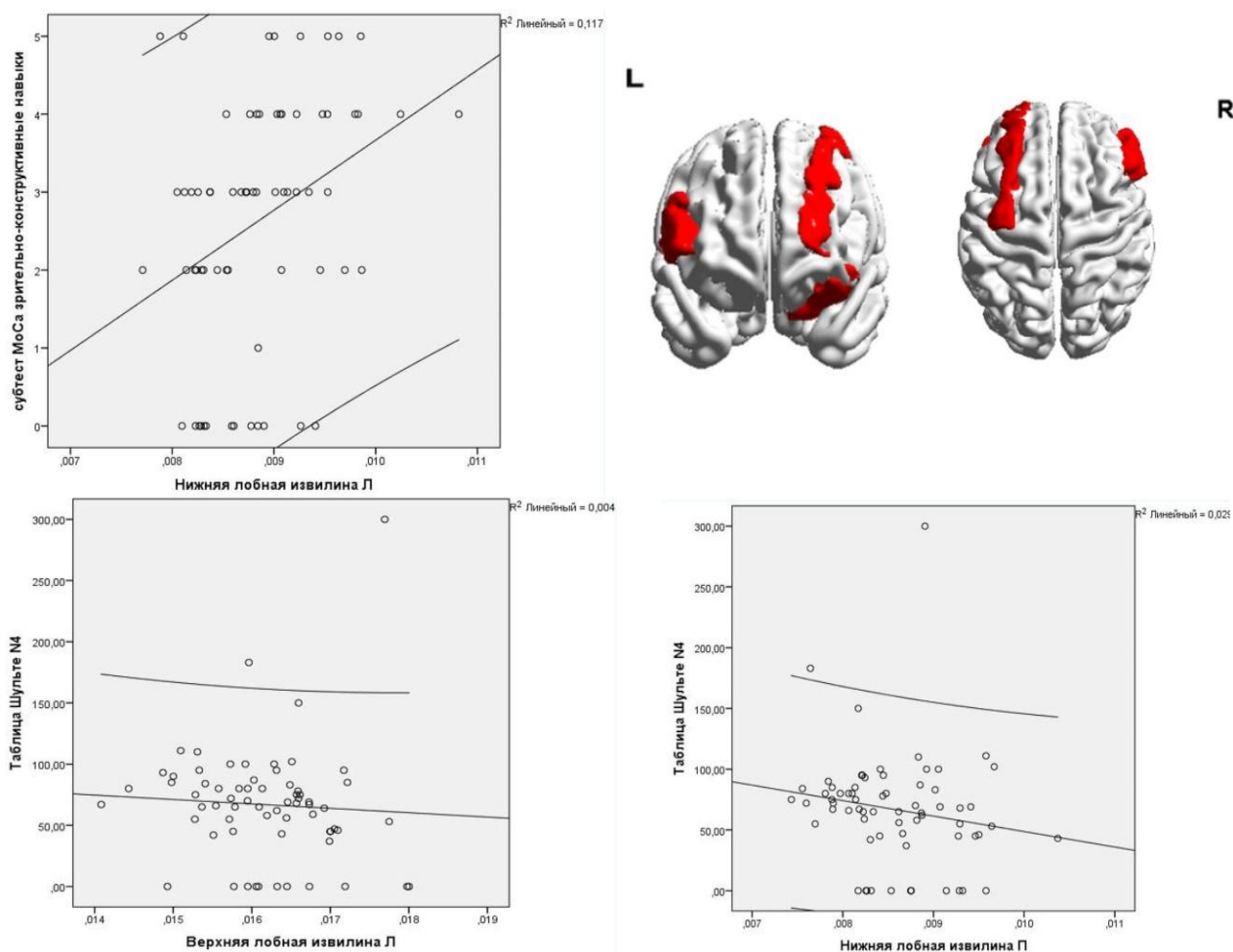


Рисунок 12. Статистически значимые корреляции тестов на активное внимание и зрительно-пространственные навыки с лобными извилинами.

Отмечались статистически значимые обратные корреляционные зависимости результатов теста на активное внимание (таблицам Шульте) с объемами треугольной части левой и правой нижних лобных извилин ( $r=-0,24$ ,  $p=0,05$ ,  $r=-0,26$ ,  $p=0,034$ , рис.15); с левой верхней лобной извилиной ( $r=-0,25$ ,  $p=0,045$ , рис.15); с левым бледным шаром ( $r=-0,24$ ,  $p=0,049$ ); с левой прецентральной извилиной ( $r=-0,40$ ,  $p=0,001$ ).

Выявлены статистически значимые положительные корреляционные зависимости теста на беглость речи с объемом орбитальной части левой нижней лобной извилины ( $r=0,39$ ,  $p=0,003$ ); количества названных категориальных ассоциаций с оперкулярной частью левой

нижней лобной извилины ( $r=0,34$ ,  $p=0,010$ ), левой средней височной извилиной ( $r=0,34$ ,  $p=0,010$ ), левой нижней теменной извилиной ( $r=0,30$ ,  $p=0,026$ ); литеральных ассоциаций с орбитальной частью левой нижней лобной извилины ( $r=0,28$ ,  $p=0,023$ ); субтеста МоСа на беглость речи – с объемом левого хвостатого ядра ( $r=0,31$ ,  $p=0,011$ ).

С увеличением возраста у пациентов с УКР отмечалось уменьшение объема орбитальной части нижней левой лобной извилины ( $r=-0,30$ ,  $p=0,024$ ) и левой нижней теменной доли ( $r=-0,33$ ,  $p=0,011$ ).

### **Чувствительность и специфичность метода ВОМ в оценке умеренных когнитивных расстройств.**

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

Проведенное исследование показало, что клиника УКР, отсутствие атрофии других структур головного мозга по данным ВОМ, 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 может свидетельствовать о вероятном наличии у пациента УКР вследствие ДЭ (Рис.13, Таб.6).

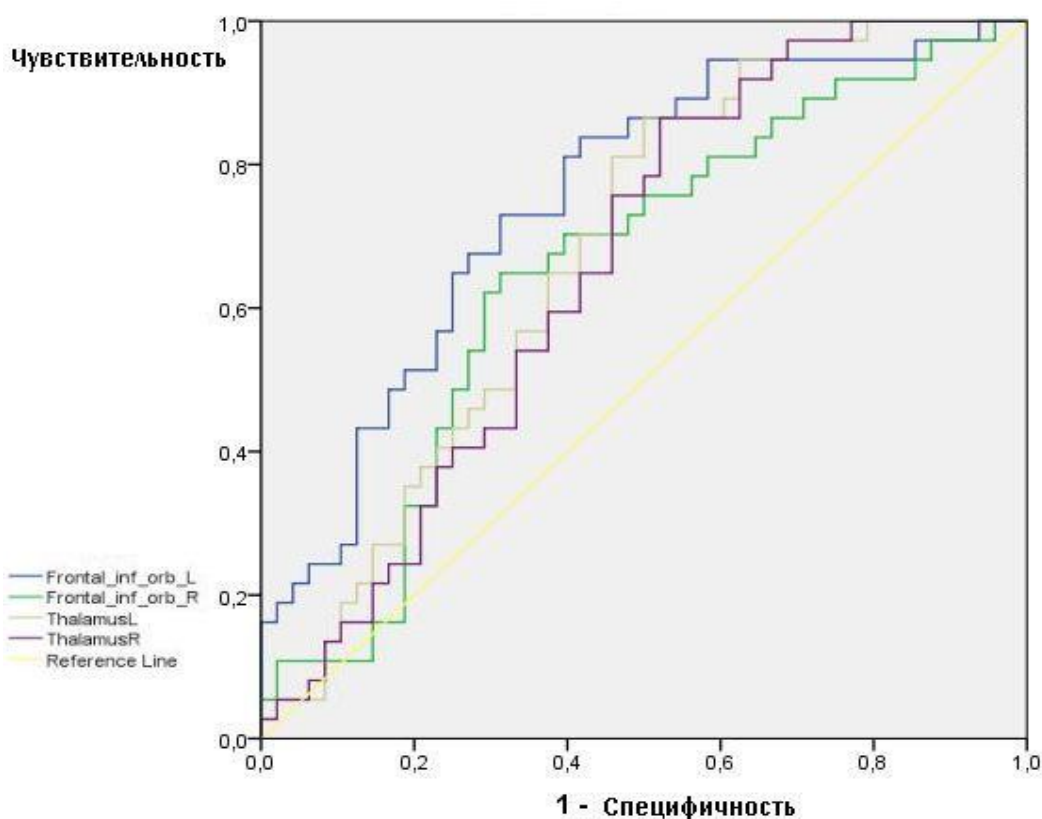


Рисунок 13. ROC-кривые. Объем анатомических структур у пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ).

Таблица 6. Данные ROC-анализа у пациентов с УКР сосудистого генеза (ДЭ).

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

### ROC-анализ ВОМ у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.

Проведенное исследование показало, что наличие у пациента УКР, отсутствие 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.14, Таб.7).

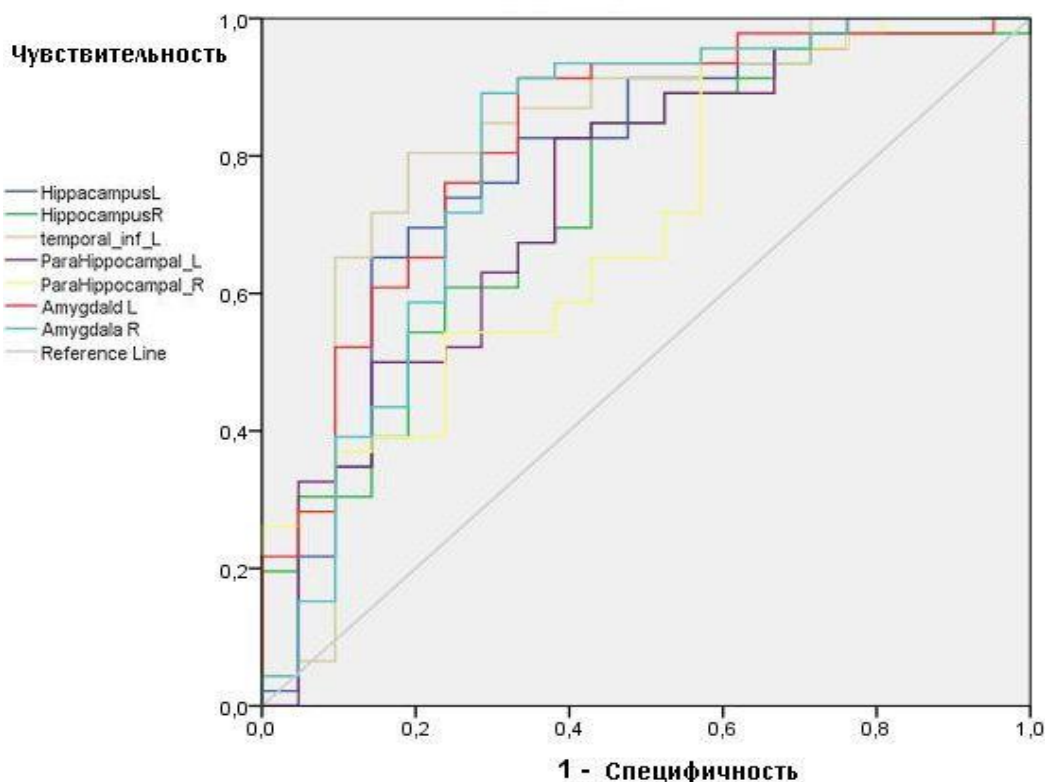


Рисунок 14. ROC-кривые. Объем анатомических структур у пациентов с УКР нейродегенеративного генеза.



Таблица 7. 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

## 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 ПЕЧАТНЫХ РАБОТ**

1. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. «Постинсультные когнитивные нарушения» // **Неврологический журнал**. 2015; 20 (1): 12–19.
2. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. «Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств» // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. 2015, в печати
3. Дамулина А.И., Кадыков А.С., Коновалов Р.Н. «Нейропсихологические особенности пациентов с умеренными когнитивными нарушениями» // **Клиническая неврология**. 2015;2 в печати

4. Дамулина А.И., Кадыков А.С. «Когнитивные нарушения при хронической ишемии головного мозга» // **Фарматека**. 2014;10: 63-69.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Домашенко М. А., Дамулина А. И. «Лакунарный инфаркт» // Российский медицинский журнал. 2013;3:42-47.
9. 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.
10. 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.
11. 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. М., 2015; 99-101.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КН – когнитивные нарушения

УКР – умеренные когнитивные расстройства

БА – болезнь Альцгеймера

ВОМ – воксель-ориентированная морфометрия

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

НМК – нарушение мозгового кровообращения

МоСа – монреальская шкала оценки когнитивных функций

ДСМАГ – дуплексное сканирование магистральных артерий головы

ЛП – ликворные пространства

MMSE - Краткая шкала оценки психического статуса

FAB - Батарея лобной дисфункции

HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии

MPT – магнитно-резонансная томография

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

ROC - Receiver Operator Characteristic (рабочая характеристика приемника)

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

MPR – multiplanar reconstruction (многоплоскостная реконструкция)