

## ОБОЗРЕНИЕ

© ЗАХАРОВ В.В., ГРОМОВА Д.О., 2014  
УДК 616.8:061.3(100)«2014»

## МАТЕРИАЛЫ ОБЪЕДИНЕННОГО КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ И ЕВРОПЕЙСКОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА (EFNS–ENS) (СТАМБУЛ, 31 МАЯ–3 ИЮНЯ 2014 Г.)

### КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

*Захаров В.В., Громова Д.О.*

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

31 мая–3 июня 2014 г. в г. Стамбуле (Турция) прошел Первый объединенный конгресс Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) и Европейского неврологического общества. Большое внимание на данном конгрессе уделялось проблеме когнитивных нарушений при различных неврологических заболеваниях.

Основным направлением научных исследований в области когнитивных расстройств в настоящее время в мире является совершенствование методов ранней диагностики дементирующих заболеваний с целью как можно более раннего начала патогенетической и нейропротективной терапии. Результаты последних исследований в этом направлении и современное состояние проблемы ранней диагностики болезни Альцгеймера (БА) и неальцгеймеровских форм деменции были в полной мере освещены на конгрессе.

Так, D. Galimberti и соавт. (Италия) изучали диагностическое значение биомаркеров БА в сыворотке крови. Было показано, что при БА в сыворотке крови определяется достоверное снижение по сравнению с контрольной группой уровня специфических производных рибонуклеиновой кислоты (микроРНК125b, микроРНК-223, микроРНК-23a и микроРНК-26b). При этом содержание данных соединений в сыворотке крови достоверно коррелировало с их концентрацией в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Авторы предполагают, что определение указанных производных РНК в сыворотке крови может использоваться у пациентов с начальными признаками когнитивных расстройств для верификации диагноза БА. Следует отметить, что поиск надежных биомаркеров БА в сыворотке крови имеет большое значение, так как анализ крови является более дешевым и менее инвазивным методом по сравнению с исследованием ЦСЖ, которое используется в настоящее время.

Ряд представленных на конгрессе исследований были посвящены оценке риска прогрессирования когнитивных расстройств и развития слабоумия у пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений (УКН). С. Cerami и соавт. (Италия) изучали различие нейровизуализационных характеристик

при синдроме УКН с прогрессирующим и непровиссивующим течением. Авторы провели позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой и магнитно-резонансную морфометрию 13 пациентам с амнестическим типом синдрома УКН. Особенностью выборки было длительное стационарное состояние синдрома УКН: средняя длительность симптомов составляла 3–7 лет. Было показано, что синдром УКН малопродвинутого течения характеризуется снижением церебрального метаболизма в медиальной височной области и уменьшением объема указанной зоны. При этом зона атрофии была существенно меньше, чем зона гипометаболизма. Найденные структурные и функциональные изменения значительно отличались от типичных для продвинутой стадии БА, когда снижение церебрального метаболизма более обширно и распространяется на височные и теменные отделы головного мозга. Тем не менее, авторы не ставят под сомнения диагноз БА, в том числе и при малопродвинутого течения синдрома УКН амнестического типа: об этом диагнозе говорят характерные биохимические изменения в ЦСЖ в виде снижения содержания амилоидного белка. Таким образом, в случаях синдрома УКН с малопродвинутого течением речь идет, вероятно, об особом, относительно доброкачественном варианте течения БА. Результаты работы свидетельствуют, что ПЭТ-исследование церебрального метаболизма с 18-фтордезоксиглюкозой может иметь большое прогностическое значение на начальных стадиях БА, так как распространенность функциональных изменений может быть предиктором темпа прогрессирования когнитивных расстройств.

На конгрессе были представлены предварительные результаты европейского клинико-психологического и нейрорадиологического исследования синдрома УКН, которое проводится в рамках международного проекта «Изучение нейровизуализационных характеристик болезни Альцгеймера» (Alzheimer's disease neuroimaging initiative – ADNI). В исследовании приняли участие 147 пациентов с синдромом УКН, которые наблюдались в 13 специализированных «клиниках нарушений памяти» в Италии, Франции, Германии, Греции и Нидерландов.

дах. Пациентам было проведено полное неврологическое и нейропсихологическое обследование, МРТ с силой магнитного поля 3 Т, ЭЭГ, исследование когнитивного компонента слуховых вызванных потенциалов Р300, определение биомаркеров БА в ЦСЖ ( $\beta$ -амилоидный белок, тау-протеин, фосфорилированный тау-протеин) и анализы крови. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия характерных для БА изменений в ЦСЖ. Было показано, что наличие нейрохимических биомаркеров БА в ЦСЖ сочетается с низкими результатами тестов на зрительную, пространственную и оперативную память. Одновременно отмечалось уменьшение объема гиппокампа, хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара, энторинальной, фузиформной и парагиппокампальной извилин, атрофические изменения в мозолистом теле и расширение боковых желудочков головного мозга. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии достоверной связи между нейрохимическими изменениями в ЦСЖ с клиническими и нейровизуализационными характеристиками пациентов.

В работах U.A. Kayabasi (Турция) и R.C. Sergott (США) оценивали диагностическое значение изменений в сетчатке глаза на продромальных стадиях БА. Предполагается, что при этом заболевании в ганглионарном слое сетчатки могут формироваться локальные отложения амилоидного белка, аналогичные отложениям в головном мозге. Авторы обследовали 20 пациентов с синдромом УКН, средний возраст от 45 до 86 лет. У 10 из обследованных пациентов был отягощенный семейный анамнез по БА. Состояние сетчатки глаза оценивалось с помощью аутофлуоресцентного исследования и МРТ. Пациенты с диабетической ретинопатией и сосудистыми изменениями на глазном дне были исключены из исследования. В результате у 16 из 20 пациентов были найдены патологические накопления в ганглионарном слое сетчатки и волокнах зрительного нерва. Таким образом, исследование сетчатки может иметь значение для нозологической диагностики синдрома УКН и определения риска прогрессирования когнитивных расстройств.

Степень внедрения в повседневную диагностическую работу исследования биомаркеров БА анализировалась в работе M. Vocchetta и соавт. Были изучены доступность, частота использования, диагностическая значимость биомаркеров на основании опыта работы специализированных центров Европейского консорциума по БА (European Alzheimer's disease consortium – EADC). Анализировался опыт использования ПЭТ с питебургской субстанцией (PET-PIB) для визуализации церебрального амилоидоза, ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой (FDG-PET), магнитно-резонансной воллюметрии с определением объема медиальных височных отделов, исследования ЦСЖ с определением нейрохимических биомаркеров БА. Было показано, что самым частым используемым методом является магнитно-резонансная воллюметрия медиальных отделов височных долей головного

мозга (75% опрошенных врачей используют данный метод всегда или довольно часто). Следующим по частоте использования методом исследования был анализ нейрохимических биомаркеров в ЦСЖ, который применялся, однако, существенно реже (22% опрошенных специалистов).

P. Sakka и соавт. (Греция) представили результаты проведенной кампании по ранней диагностике деменций. Организаторами данной кампании выступили афинская «Ассоциация БА и коморбидных заболеваний» и греческие клиники нарушений памяти. Лицам старше 60 лет, не имеющим установленного диагноза деменции, было предложено провести бесплатное неврологическое обследование и нейропсихологическое тестирование памяти. Анализировали демографические характеристики обследованных лиц, характер сопутствующих заболеваний, наличие и причины субъективной заинтересованности в исследовании. Всем участникам были проведены следующие тесты: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест рисования часов, тест на запоминание 5 слов (субтест монреальной когнитивной шкалы). Также оценивалось эмоциональное состояние обследованных лиц с помощью геритарической шкалы депрессии (ГШД). Всего было обследовано 1800 человек в возрасте 60–93 лет. У 70% участников жалобы на нарушение памяти являлись ведущей причиной для принятия участия в исследовании. Средний балл по КШОПС составил  $26,5 \pm 3,5$ ; при этом у 82% обследованных балл по КШОПС составил больше 24, что, согласно общепринятым формальным основаниям, было выше порога деменции. Средний балл в тесте рисования часов составил 5. Возраст пациентов и уровень образования достоверно влияли на результаты КШОПС: более пожилые пациенты и лица с меньшим уровнем образования имели худшие показатели по этой шкале. В соответствии с результатами оценки эмоционального состояния по ГШД у 66% участников не отмечалось клинически значимой депрессии, у 22% можно было говорить о легкой депрессии и у 12% – о выраженной депрессии. Участники исследования, имеющие признаки когнитивного снижения или симптомы депрессии, были приглашены в клиники нарушений памяти для дальнейшего обследования и наблюдения. Авторы работы делают вывод, что большинство жалоб на снижение памяти среди пожилых связаны не с истинными когнитивными расстройствами, но с изменениями в эмоциональной сфере (тревога и депрессии).

Некоторые работы были посвящены изучению патогенеза и патофизиологии отдельных симптомов БА. Так, целью исследования N. Antoine и соавт. (Бельгия) был поиск областей мозга, ответственных за формирование анозогнозии, которая развивается уже на начальной стадии деменции. 31 пациент с диагнозом БА и 19 здоровых добровольцев были обследованы с помощью МРТ и ПЭТ. Самооценка состояния мнестической функции проводилась с помощью специальной шкалы (memory awareness rating scale – MARS). При этом у пациентов с БА вы-

являлась область гипометаболизма в задней части поясной извилины и лобно-теменной коре по данным ПЭТ. Результаты магнитно-резонансной морфометрии свидетельствовали об атрофических изменениях в области задней части поясной извилины и медиальных отделов височных долей. Авторы установили достоверную корреляцию между степенью выраженности анозогнозии и гипометаболизмом в области задней части поясной извилины. Таким образом, можно предположить, что эта область коры играет ведущую роль в процессах осознания собственного дефекта, а ее поражение при БА играет ведущую роль в формировании симптома анозогнозии.

Большой интерес исследователей вызывает проблема так называемых субъективных когнитивных расстройств. Под этим термином понимают жалобы на ухудшение когнитивных способностей в отсутствии объективного подтверждения когнитивного снижения. Предполагается, что субъективные когнитивные нарушения могут быть начальной стадией континуума когнитивных расстройств с исходом в деменцию. Z. Walker и соавт. (Великобритания) изучали факторы прогрессирования когнитивной недостаточности у пациентов с субъективными КН. В данном ретроспективном исследовании анализировались исходные характеристики пациентов с субъективными КН с последующим развитием объективных расстройств высших мозговых функций или без такового. Было показано, что риск развития объективных КН ассоциирован с более пожилым возрастом, более длительным анамнезом жалоб на повышенную забывчивость, большим числом сопутствующих заболеваний. Также были получены достоверные различия результатов нейропсихологических тестов между пациентами с последующим прогрессированием КН и без такового по показателям внимания и управляющих функций. Полученные данные свидетельствуют, что жалобы на снижение памяти у пожилых лиц должны рассматриваться как предиктор развития деменции даже в отсутствие объективных КН, в особенности при наличии дополнительных факторов риска.

Норвежские авторы (I.S. Almdahl и соавт.) выдвинули гипотезу, что поражение структур гиппокампа присутствует уже на стадии субъективных КН. Было обследовано 159 пациентов, из них 81 пациент с УКН, 32 пациента с субъективными КН и 46 здоровых добровольцев пожилого возраста. Всем пациентам проводили магнитно-резонансную волнометрию гиппокампа и исследование нейрохимических маркеров БА в ЦСЖ ( $\beta$ -амилоид, тау-протеина, фосфорилированный тау-протеина). Однако по результатам исследования не выявлено изменения объема

гиппокампа на стадии субъективных КН в отличие от УКН. Выраженность атрофии гиппокампа в наибольшей степени коррелировало со специфическими нейрохимическими изменениями в ЦСЖ.

Большое внимание на конгрессе уделялось неальцгеймеровским формам деменции. M.R. Rossor (Великобритания) представил современный взгляд на проблему лобно-височной дегенерации (ЛВД). В настоящее время выделяют 3 основных клинических синдрома, которыми может проявляться данное заболевание: семантическая деменция (утрата знаний о значении существительных), «лобные» нарушения поведения и первичная прогрессирующая афазия со снижением беглости речи (динамическая, или транскортикальная, моторная афазия). Показано, что клинические особенности заболевания коррелируют с морфологическими и гистохимическими особенностями. Значительное число пациентов с ЛВД имеютотягощенный семейный анамнез по данному заболеванию, также около 20% случаев заболевания наследуется по аутосомно-доминантному типу. В настоящее время установлены 3 патологических гена, носительство которых ассоциировано с риском ЛВД. Наиболее распространенная мутация (C9ORF) выявляется при поведенческом варианте ЛВД, а также у пациентов с боковым амиотрофическом склерозом. Предполагается, что молекулярно-генетические исследования позволят диагностировать заболевание на доклиническом этапе, что важно для развития и оценки эффективности патогенетической терапии.

Другой редкой формой неальцгеймеровской нейродегенерации с клиникой когнитивных нарушений является задняя корковая атрофия (ЗКА). Обычно ЗКА представляет собой патоморфологический вариант БА. Клинически данное заболевание характеризуется нарушением зрительных видов гнозиса и зрительно-пространственной дисгнозией и диспраксией. N.S. Ryan и соавт. (Великобритания) исследовали распространенность, клинические особенности и нейровизуализационные характеристики у 44 пациентов с ЗКА. В ходе клинического, нейропсихологического и генетического обследования была выделена группа пациентов, особенностями которых было наличие двигательных расстройств в виде ригидности в конечности, тремора, апраксии и феномена «чужой руки». Магнитно-резонансная волнометрия свидетельствовала о наличии атрофии правой лобно-теменной и околороландической коры головного мозга, скорлупы и таламуса у данных пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о сходстве клинической картины ЗКА и кортико-базальной дегенерации.