

© С. В. Воробьев

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

## Особенности диагностики когнитивных нарушений у лиц репродуктивного возраста

УДК: 616.89:618.1/2

■ Заболевания, сопровождающиеся развитием когнитивной дисфункции, представляют собой важнейшую медицинскую и социальную проблему. Это обусловлено, с одной стороны, высокой распространенностью данного вида патологии, а, с другой стороны, значительными затратами на лечение и реабилитацию больных. Достаточно часто когнитивные нарушения встречаются у молодых лиц. Развитие нарушений высших корковых функций в данном случае обусловлено инфекционными заболеваниями, эндокринными нарушениями, черепно-мозговыми травмами и рядом других патологических состояний. Наблюдающиеся при когнитивных нарушениях личностные и поведенческие нарушения способны оказывать отрицательное влияние на репродуктивную функцию, беременность и ее исходы. Большой процент когнитивных нарушений, наблюдающийся у молодых, относится к так называемым потенциально обратимым формам, что позволяет надеяться на благоприятный исход ведения таких пациентов при правильно спланированной терапии и тактике реабилитации. Одним из ключевых аспектов является полноценная своевременная диагностика когнитивных нарушений. В настоящее время в диагностическом поиске значительная роль отводится методам функциональной нейровизуализации. Одним из таких методов является функциональная магнитнорезонансная томография. Проведенное нами исследование позволило определить специфические зоны, ответственные за реализацию зрительного запоминания и воспроизведение. Полученные данные могут быть использованы в комплексной диагностике когнитивных нарушений, в частности на додементной стадии у лиц репродуктивного возраста.

■ **Ключевые слова:** когнитивные нарушения; деменция; репродуктивный возраст; функциональная магнитнорезонансная томография; зрительная память; интегративные центры.

### Введение

Когнитивные нарушения, наблюдающиеся в клинической картине ряда заболеваний, сегодня рассматриваются в рамках наиболее актуальных проблем современной медицинской науки [2, 5, 10]. Это обусловлено высокой частотой и неуклонным ростом встречаемости патологических состояний, протекающих с нарушением высших корковых функций, значительными финансовыми затратами со стороны государства и родственников пациента на лечение, а также реабилитацию данной категории больных. Наиболее часто в отечественной и мировой литературе рассматриваются вопросы ведения больных с когнитивными нарушениями, возникающие при возраст-зависимых заболеваниях, к которым относят нейродегенеративные процессы (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона), сосудистые заболевания головного мозга и ряд других [7]. В то же время необходимо отметить, что когнитивные нарушения наблюдаются в значительном количестве случаев и в других возрастных группах, в частности у молодых пациентов репродуктивного возраста. Причинами развития нарушения высших корковых функций у молодых лиц являются черепно-мозговые травмы, инфекционные и демиелинизирующие заболевания (энцефалиты, менингиты, ВИЧ, нейросифилис, рассеянный склероз), токсические и дисметаболические энцефалопатии (лекарственные интоксикации, дефицит витаминов B12, B1, фолиевой кислоты, заболевания щитовидной железы, печени и почек, бытовая интоксикация, другие), опухоли головного мозга, психические расстройства, нарушения ритма сна и бодрствования [7, 9]. Необходимо отметить, что вследствие развития дезадаптационных нарушений к условиям повседневной жизни, у пациентов с когнитивными нарушениями наблюдается значительное снижение социальной активности. В рамках последней может наблюдаться вторичное расстройство репродуктивной функции, что рассматривается как результат нарушений личностных взаимоотношений. Все это выводит проблему когнитивной дисфункции молодых лиц в рамки не только медицинской, но и социально-значимой проблемы. Ранняя диагностика когнитивных нарушений способствует оптимизации проводимой терапии и выбору наиболее рациональных схем ведения данной категории больных. Необходимо отметить, что в значительном количестве случаев нарушения высших корковых функций у молодых лиц не достигают степени деменции, а проявляются на уровне легких и умеренных когнитивных нарушений. Данный факт осложняет диагностику и вносит свою лепту в построение схемы алгоритма диагностического поиска. Значительные усилия отводятся выявлению патологического процесса, послужившего причиной развития нарушений высших корковых функций. Особое место уделяется состояниям, при которых формируются так называемые «потенциально-обратимые» когнитивные

нарушения [9]. Обязательным является проведение комплекса лабораторно-инструментальных исследований, позволяющих выявить патологические процессы, способствующие формированию когнитивного дефицита. К ним, в частности, относятся сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь), сахарный диабет, гиперлипидемии, заболевания щитовидной железы, дефицитарные состояния, инфекционные заболевания, новообразования и ряд других. Для уточнения тяжести и клинических особенностей наблюдающихся когнитивных нарушений проводится нейропсихологическое тестирование. При этом должны быть использованы методики позволяющие оценить весь спектр когнитивных функций, включающих в себя память, внимание, речь, состояние мыслительных функций, праксис и гнозис. Врач, проводящий нейропсихологическое тестирование, должен владеть навыками его применения. Значительная роль в диагностике когнитивных нарушений отводится методам современной нейровизуализации. В постоянную клиническую практику вошли компьютерная и магнитно-резонансная томография, все чаще находят свое клиническое применение магнитно-резонансная спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография и ряд других методов исследования [4, 12, 14]. Одним из перспективных методов, способствующих раскрытию нейрофизиологических механизмов развития когнитивных нарушений, является функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) [17, 20]. Физическую основу метода представляет так называемый BOLD-контраст (зависящий от степени насыщения крови кислородом контраст) [19]. Известно, что в случае демонстрации пациенту материала определенной модальности, несущего стимуляционную нагрузку, в головном мозге наблюдается активация специфических участков, работа которых связана с реализацией предъявляемого стимула [21]. Вследствие этого, происходит увеличение интенсивности метаболизма в заинтересованных нейронах, что, в свою очередь, обуславливает локальное повышение перфузии ткани головного мозга. Возникающие изменения приводят к изменению соотношения оксигемоглобина к дезоксигемоглобину, за счет регионарного увеличения скорости кровотока и повышения уровня оксигинации. Эти сдвиги предопределяют изменения интенсивности МР-сигнала, которые можно зарегистрировать аппаратурой [23]. Данный метод является неинвазивным и безопасным, оказывает весьма незначительное воздействие на организм человека, что позволяет использовать его значительное число раз без угрозы для здоровья обследуемого.

С помощью фМРТ *in vivo* возможно определение функциональной активности стратегических зон, ответственных за формирование и реализацию исследуемых когнитивных функций [18].

## Материалы и методы

Нами проведено изучение локализации и активности зон головного мозга участвующих в формировании зрительного запоминания у здоровых добровольцев молодого возраста. В исследовании принимали участие 20 человек в возрасте от 22 до 36 лет, из которых 13 человек (65%) составляли мужчины и 7 человек (35%) женщины. Для проведения фМРТ использовался томограф «Symphony» фирмы «Siemens» (Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. С целью реализации задачи исследования была разработана модальнонаправленная парадигма. Она представляет собой чередующиеся блоки зрительных образов для запоминания (baseline) и для воспроизведения (active). Обе категории блоков состоят из 12 не связанных друг с другом картинок, относящихся к различным категориальным группам. При этом блок active состоит частично из картинок, которые демонстрировались испытуемому для запоминания, и частично из новых, ранее не показанных картинок. При выполнении задания испытуемый сначала должен запомнить картинки блока baseline. Далее ему предъявляются картинки блока active. Испытуемый должен произвести мысленный дифференцированный отбор так называемых «правильных» картинок блока baseline. При выполнении задания производится демонстрация трех различных групп картинок baseline-active. Важным является прогрессирующее уменьшение количества «правильных» предъявлений в каждом из показов блоков active: в первом блоке предъявляем 6 картинок, во втором — 4, а в третьем — 2 картинки, что составляет 50%, 33,3% и 16,7% соответственно. Снижение количества предъявляемых «правильных» картинок приводит к более активному участию пациента в реализации задания. С целью контроля было использовано двухклавишное периферийное устройство для ввода данных, где одна из кнопок соответствует правильному ответу, а другая ложному с выводом на монитор компьютера результатов действий испытуемого при выполнении задания. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPM8 (Statistical Parametric Mapping — статистического параметрического картирования) для фМРТ (Functional Imaging Laboratory, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology, UCL, UK) в программной среде MATLAB v. 7.10.0. (MathWorks Inc., Sherborn, MA, USA), для визуальной оценки использовалось приложение xjView (Human Neuroimaging Laboratory Baylor College of Medicine).

## Результаты и их обсуждение

В ходе изучения полученных данных нами были выделены зоны активации, которые, по данным анализа литературы посвященной функциональной анатомии нервной системы, могли принимать участие в реализации разработанной парадигмы и встречались у значительного количества обследованных. Среди отобранных зон наиболее часто выявлялись активации в поясной извилине. Общее число активаций в данной области составило 95% наблюдений (19 человек). Распределение активаций по анатомическим отделам поясной извилины было следующим: активации в передней части наблюдались в 65% случаев (13 испытуемых), средней части — 15% (3 испытуемых), задней части — 55% (11 испытуемых). При этом активация поясной извилины с двух сторон отмечалась у 9 человек (45%), активация только справа — у 6 (30%), активация только слева — у 4 (20%). Значительная частота активации данного анатомического образования, на наш взгляд, является не случайной. Еще во второй половине XIX века П. Брока включил поясную извилину в состав так называемой лимбической доли. Проведенными в последующем экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями было установлено участие поясной извилины в обеспечении связующей функции между различными отделами головного мозга. Указывается на то, что поясная извилина, наряду с некоторыми другими отделами ЦНС, способствует реализации вегетативных функций, таких как регуляция водного и солевого баланса, поддержание температуры тела и ряда других. Кроме того, традиционно лимбической системе отводится существенная роль в процессах модулирования поведения, эмоционального реагирования. Особое значение имеет информация об участии поясной извилины в процессах формирования механизмов памяти и внимания. В частности, при обследовании пациентов с артериовенозными мальформациями, локализованными в области поясной извилины, были выявлены выраженные изменения памяти на текущие события, которые носили модально-неспецифический характер. У некоторых больных мнестические нарушения напоминали по своим клиническим проявлениям корсаковский синдром. После операции выраженность мнестических нарушений в значительной степени зависела от степени поражения извилины, однако не было выявлено корреляций между тяжестью нарушений и локализацией, а также стороны поражения поясной извилины [3]. В настоящее время нет исчерпывающих данных о функциональной значимости различных отделов поясной извилины, что определяется, в частности, большим количеством связей последней с различными структурами ЦНС. Подробное изучение данного вопроса, возможно, способство-

вало бы устранению пробелов в нашем понимании отдельных механизмов формирования и регулирования когнитивных функций.

Исходя из имеющихся литературных данных, значительная роль в формировании высших корковых функций отводится формации гиппокампа-парагиппокампа. Об участии гиппокампа в конвергенции информации, поступающей из различных отделов коры, свидетельствует наличие в нем большого количества клеток-детекторов, способных реагировать на различные внешние стимулы определенной модальности [1]. Среди функций гиппокампа рассматривается его участие в процессах консолидации памяти, обучения, планировании выполнения двигательных актов, осуществлении запоминания пространственного положения комплексного стимула [1]. Вместе с тем, необходимо отметить, что изучение функциональной роли этих структур представляет собой значительную сложность, учитывая анатомическую локализацию и огромное количество проводящих путей, проходящих через гиппокамп. Наличие активаций в области формации гиппокампа-парагиппокампа в нашем исследовании было отмечено в 70% случаев (14 испытуемых). При этом двухсторонняя активация выявлена в 10% случаев (2 пациента), активация справа — в 20% случаев (4 пациента), активация слева наблюдалась в 40% случаев (8 пациентов).

У большого количества испытуемых наблюдалось наличие активаций в лобной доле в области поля 6 по Бродману, которое находится в верхней лобной извилине. Существующие данные позволяют рассматривать эту зону как вторичное (ассоциативное) корковое поле. В его составе выделяют премоторную и моторную области. Считается, что поле 6 играет важную роль в осуществлении планирования сложных координированных действий. В частности, при выполнении пациентом задания в ходе исследования, таковым является реакция выбора ответа на «правильную — неправильную» картинки. Кроме того, данное поле имеет афферентные связи со зрительными центрами, что является крайне необходимым для выработки плана целенаправленного действия [8]. Активность в области поля 6 наблюдалась у 85% испытуемых (17 человек). При этом двухсторонняя активация установлена в 45% случаев (9 испытуемых), односторонняя активация справа обнаружена в 25% случаев (5 испытуемых), слева — 15% (3 испытуемых).

Также весьма значимым с позиций нейрофизиологической организации когнитивных функций является наличие активации в теменной доле в области 40 поля по Бродману. Данное поле рассматривается как третичный (интегративный) центр. Ему отводится роль в организации восприятия и поведенческих реакций на основе анализа поступающей

от ряда сенсорных систем информации. При поражении этого центра описано возникновение двух групп синдромов: 1.) апраксии, то есть нарушение способности выполнения сложных целенаправленных движений; 2.) агнозии, то есть нарушение способности узнавания и понимания информации, складывающейся при анализе элементарных восприятий [11]. Наличие активации в поле 40 отмечено в 80% случаев (у 16 человек). При этом наблюдалось значительное преобладание активации слева — у 55% испытуемых (11 человек). Активация с двух сторон отмечалась значительно реже — в 10% случаев (у 2 человек), активация справа отмечалась несколько чаще — в 15% случаев (у 3 человек).

Интересным представляется выявление активации в нижневисочной области в зоне 21-го, 37-го и 38-го полей по Бродману. С точки зрения современной нейрофизиологии, данные поля могут быть рассмотрены как единый третичный интегративный центр. Его функция заключается в комплексном восприятии сложных зрительных стимулов и выработке на них сложного дифференцированного ответа. Это объясняет активацию данного центра при воздействии выбранной нами парадигмы. Всего активация в области 21-го, 37-го и 38-го полей наблюдалась в 80% случаев (у 16 человек). При этом активность с двух сторон отмечена в половине случаев и наблюдалась у 40% (8 человек) от всех испытуемых. Правосторонняя активация отмечена в 15% случаев (у 3 испытуемых), левосторонняя — у 25% (5 испытуемых).

## Заключение

Развитие когнитивных нарушений у пациентов молодого возраста может привести к выраженной социальной и бытовой дезадаптации, в значительной степени ограничивающей полноценную жизнедеятельность. Когнитивная дисфункция оказывает выраженное неблагоприятное воздействие на формирование психоэмоционального фона пациента, связанное как непосредственно с поражением определенных структур головного мозга, так и с восприятием пациентом своего состояния как «нездорового», отличного от других людей. Аффективные, поведенческие и личностные нарушения рассматриваются в рамках значимой составляющей клинической картины деменции [9]. К нейропсихиатрическим расстройствам, наблюдающимся у пациентов с когнитивными нарушениями, традиционно относят апатию, депрессию, эмоциональную лабильность, раздражительность и ряд других. Подобные нарушения организации психоэмоциональной сферы могут оказывать отрицательное воздействие на состояние репродуктивной функции, а также течение беременности [13, 16, 22, 23]. Проведенными исследованиями

было показано, что наличие психоэмоциональных расстройств способствует развитию ряда патологических состояний при беременности. В частности, у пациенток с тревожной депрессией повышается риск преждевременных родов, чаще выявляется плацентарная недостаточность [6]. Таким образом, наличие когнитивной дисфункции способно оказать выраженное отрицательное воздействие на течение беременности и ее исходы. Следовательно, выявление подобных нарушений и возможно более полная их коррекция является крайне важным для сохранения репродуктивного здоровья [15]. Учитывая большое количество «обратимых» форм когнитивных нарушений у молодых лиц, данная практика может быть достаточно эффективной.

В ходе проведенного исследования были получены данные, свидетельствующие об активном вовлечении нескольких различных центров при реализации задания на представленную парадигму. Эти результаты полностью соответствуют концепции А.Р. Лурия о том, что реализация высших корковых функций осуществляется путем тесного взаимодействия нескольких морфофункциональных центров, локализованных в различных отделах коры головного мозга [9]. Наличие активаций у большинства обследованных в областях вторичных и третичных центров, свидетельствует о высокой направленности выбранной нами парадигмы. Необходимо отметить, что для изучения определенной составляющей когнитивной сферы должна быть разработана достаточно узконаправленная парадигма, позволяющая оценить работу центров определенной модальности. Однако применить на практике такое положение зачастую весьма сложно, вследствие того, что при реализации отдельных, казалось бы, весьма «узких» когнитивных функций в работу включается ряд центров, деятельность которых направлена на выполнение вспомогательных позиций или осуществление продолженной задачи, являющейся следствием первичного задания.

Проведенными нами исследованиями определена локализация центров, функция которых направлена на запоминание и воспроизведение зрительных образов. Эти данные позволяют оценить «заинтересованность» ряда образований в формировании когнитивной дисфункции у пациентов. Полученные в ходе исследования результаты могут быть применены в комплексной диагностике когнитивных нарушений у лиц молодого возраста, что позволит оптимизировать тактику проводимой терапии, улучшить схему социальной и бытовой реабилитации.

## Литература

1. Андреева Н.Г. Структурно-функциональная организация нервной системы. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2005. — 264 с.

2. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Память и внимание — интеграторы психики. — СПб.: ЛОГОС, 2004. — 120 с.
3. Буклина С.Б. Нейропсихологические синдромы артерио-венозных мальформаций поясной извилины и гиппокампа // Журнал неврологии и психиатрии. — 2000. — Т. 100, № 4. — С. 10–14.
4. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций/Емелин А.Ю. [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2010. — № 4 (32). — С. 46–51.
5. Выготский Л.С. Развитие высших психических функций. — М., 1960. — 330 с.
6. Грандильевская И.В. Психологические особенности реагирования женщин на выявленную патологию беременности: автореф. дис... канд. психол. наук. — СПб., 2004. — 18 с.
7. Деменции / Яхно Н.Н. [и др.]. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 272 с.
8. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. — М.: ИПЦ Вазар-Ферро, 1996. — 400 с.
9. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 256 с.
10. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. — М.: Изд-во МГУ, 1962. — 432 с.
11. Одинак М.М., Дыскин Д.И. Клиническая диагностика в неврологии. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 528 с.
12. Современные методы нейровизуализации в диагностике депрессивных расстройств/Шамрей В.К. [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2010. — № 1 (29). — С. 37–45.
13. Тютюник В.Л., Михайлова О.И., Чухарева Н.А. Психозомоциональные расстройства при беременности. Необходимость их коррекции // РМЖ. — 2009. — Т. 17, № 20. — С. 1386–1388.
14. Функциональная нейровизуализация в диагностике деменций / Одинак М.М. [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2006. — № 1 (15). — С. 101–111.
15. Хлюмов К.Д., Ениколопов С.Н. Исследование психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей беременных с угрозой прерывания // Перинатальная психология и психология родительства. — 2007. — № 3. — С. 38–49.
16. Шмуклер А.Б. Психозы беременности // Проблемы репродукции. — 1995. — № 2. — С. 19–22.
17. An fMRI study comparing names versus pictures of objects / Sevostianov A. [et al.] // Hum. brain mapp. — 2002. — Vol. 16, № 3 — P. 168–175.
18. FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease / Yetkin F.Z. [et al.] // Eur. Radiol. — 2006. — Vol. 16. — P. 193–206.
19. Jerrard, P. Matthews P. M., Smith S.M. Functional MRI: an introduction to methods. — London: Oxford University Press, 2002. — 390 p.
20. Loss of frontal fMRI activation in early frontotemporal dementia compared to early AD / Rombouts S.A.R.B. [et al.] // Neurology. — 2003. — Vol. 60, N. 12. — P. 1904–1908.
21. Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups / Fleisher A.S. [et al.] // Neuroimage. — 2009. — Vol. 47, N. 4. — P. 1678–1690.
22. Soares C.N., Steiner M. Perinatal depression: searching for specific tools for a closer look at this window // J. Clin. Psychiatry. — 2009. — Vol. 70, № 9. — P. 1317–1318.
23. Yassa M.A. Functional MRI User's Guide/The Division of Psychiatric Neuroimaging, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, the Johns Hopkins School of Medicine. — Baltimore, 2005. — 80 p.

Статья представлена М. М. Одинаком,  
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова  
Санкт-Петербург

## FEATURES OF DIAGNOSTIC COGNITIVE IMPAIRMENT FOR FACES OF GENESIAL AGE

Vorobev S. V.

■ **Summary:** The diseases accompanying with development cognitive of a dysfunction, represent a major medical and social problem. It is conditioned on the one hand by high abundance of the given kind of a pathology, and on the other hand by considerable costs of treatment and after treatment ill. There is enough often cognitive of disturbance meet for young faces. The development of disturbance of maximum crustal functions is in this case conditioned by contagions, endocrine disturbance, craniocerebral traumas and series of other morbid conditions. Overseen at cognitive disturbance the personal and behavioral disturbance are capable to render negative influencing on a genesial function, pregnancy and its outcomes. Large percent cognitive of disturbance overseen for young, falls into to the so-called potentially reversible forms, that allows to hope for a favorable outcome of management of such patients at the correctly planned therapy and tactics of an after treatment. One of key aspects is the valuable well-timed diagnostic cognitive of disturbance. Now in diagnostic looking up the considerable role is allocated to methods functional neuroimaging. One of such methods is functional magnetic-resonant tomography. The research, conducted by us, has allowed to determine specific zones, accountable for implementation of visual storage and reproduction. The obtained data can be utilised in complex diagnostic cognitive of disturbance, in particular on up to dementia of stage for faces of genesial age.

■ **Key words:** cognitive impairment; dementia; genesial age; functional magnetic resonance imaging; visual memory; integrative centers

### ■ Адрес автора для переписки

Воробьев Сергей Владимирович — к. м. н., ст. преподаватель. Кафедра нервных болезней. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. **E-mail:** sergiognezdo@yandex.ru

Vorobev Sergey Vladimirovich — Senior Teacher, Department of Neurology, Military Medical Academy named after S. M. Kirov St.-Petersburg, st. Akademika Lebedeva, 6. **E-mail:** sergiognezdo@yandex.ru