

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**УДК:616-07.831-005.053**

**САЛОХИДДИНОВА ШОХИДА ШЕРЗОТОВНА**

**ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ  
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

**Специальность 5А720109 неврология  
МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**На соискание степени магистра по неврологии**

**Научный руководитель:  
д.м.н., профессор Джурабекова А.Т.**

**Самарканд - 2016**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>8-33</b>
1.1. Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения в пожилом возрасте.	8
1.2. Классификация когнитивных нарушений	13
1.3. Когнитивные расстройства, обусловленные сосудистыми нарушениями.	18
1.4. Методы диагностики при дисциркуляторной энцефалопатии.	21
1.5. Исследование акустических когнитивных вызванных потенциалов в диагностике когнитивных нарушений.	26
<b>Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>34-46</b>
2.1. Общая характеристика собственных наблюдений.	34
2.2. Методы исследования	36
2.2.1. Неврологическое исследование.	36
2.2.2. Нейропсихологическое тестирование.	37
2.2.3. Нейрорадиологическое исследование	41
2.2.4. Ультразвуковая доплерография	42
2.2.5. Электроэнцефалография	43
2.2.6. Акустический когнитивный вызванный потенциал.	44
<b>Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ</b>	<b>47-60</b>
3.1. Общие сведения о больных.	47
3.2. Неврологические нарушения у исследованных больных	48

3.3. Дополнительные методы исследования.	52
3.3.1. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга.	52
3.3.2. Ультразвуковая доплерография.	56
3.3.3. Электроэнцефалография.	57
<b>Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ИССЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ</b>	<b>61-75</b>
4.1. Результаты краткой шкалы оценки психического статуса.	61
4.2. Тест рисования часов.	63
<b>Глава 5. ИССЛЕДОВАНИЕ АКУСТИЧЕСКИХ КОГНИТИВНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ</b>	<b>76-84</b>
5.1. Характеристика метода когнитивных вызванных потенциалов.	76
5.2. Негативная волна N2 акустического когнитивного потенциала.	77
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>85</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>89</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>90</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>91-105</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>А Г</b>	- артериальная гипертензия
<b>ХИМ</b>	- хроническая ишемия мозга
<b>ДЭ</b>	- дисциркуляторная энцефалопатия
<b>ЦВЗ</b>	- цереброваскулярные заболевания
<b>ОНМК</b>	- острое нарушение мозгового кровообращения
<b>ЦНС</b>	- центральная нервная система
<b>КТ</b>	- компьютерная томография
<b>МРТ</b>	- магнитно-резонансная томография
<b>ЭКГ</b>	- электрокардиография
<b>ЭЭГ</b>	- электроэнцефалография
<b>ВПФ</b>	- высшие психические функции
<b>КН</b>	- когнитивные нарушения
<b>КР</b>	- когнитивные расстройства
<b>ЛКР</b>	- легкие когнитивные расстройства
<b>УКР</b>	- умеренные когнитивные расстройства
<b>БА</b>	- болезнь Альцгеймера
<b>СД</b>	- сосудистая деменция
<b>ВП</b>	- вызванные потенциалы
<b>АКВП</b>	- акустические когнитивные вызванные потенциалы
<b>ЛП</b>	- латентный период
<b>КШОПС</b>	- краткая шкала оценки психического статуса
<b>MMSE</b>	- Mini Mental State Examination

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Пожилой возраст является значимым фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции. Причиной развития когнитивных расстройств у пожилых могут быть целый ряд заболеваний нервной системы, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диффузная корковая диссеминация телец Леви, фронто-темпоральная дегенерация и др. (Яхно Н.Н., Захаров В.В., 2010, 2011; Яхно Н.Н., 2011; Левин О.С., 2011; Захаров В.В. и соавт., 2012;). Одной из наиболее частых причин возникновения когнитивных нарушений в пожилом возрасте является хроническая ишемия мозга или дисциркуляторная энцефалопатия (Яхно Н.Н., Захаров В.В., 2012; Шоломов И.И., Лутошкина Е.Б., 2010; Дамулин И.В., 2010; Суслина З.А. и соавт., 2011; Захаров В.В. и соавт., 2012). Распространенность данной патологии среди лиц пожилого и старческого возраста, тяжесть и выраженность нарушений, их значимость для качества жизни больных пожилого возраста, трудности терапии и реабилитации делают проблему ранней диагностики когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией весьма актуальной.

В диагностике когнитивных нарушений традиционно используются нейропсихологические методы исследования, самооценка больного, сообщения ближайших родственников. Имеющиеся методы исследования позволяют комплексно оценить объем и выраженность когнитивных нарушений. Однако в последние годы все большее внимание уделяется методикам, объективизирующим информацию о когнитивных нарушениях. Среди современных технологий, получивших развитие за последние десятилетия, выделяется метод когнитивных вызванных потенциалов или Р300. Высокая чувствительность данной методики позволяет объективно и в ранние сроки выявлять когнитивные нарушения,

а также использовать ее в качестве метода контроля эффективности проводимой терапии.

Методика когнитивных вызванных потенциалов в настоящее время еще не получила достаточно широкого распространения в клинической практике, в том числе и в неврологии. Поэтому одной из задач изучения когнитивных расстройств является внедрение метода акустических когнитивных вызванных потенциалов в процесс диагностики и реабилитации у неврологических больных, в частности, у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией.

**Цель исследования.** Диагностика когнитивных нарушений у больных пожилого возраста.

**Задачи исследования.**

1. Изучить клинические особенности когнитивных нарушений у больных пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией.
2. Разработать диагностический комплекс с использованием акустических когнитивных вызванных потенциалов для объективизации когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии.
3. На основании результатов проведенных исследований дать комплексную оценку когнитивных нарушений в зависимости от возраста больного и стадии дисциркуляторной энцефалопатии.

**Научная новизна исследования.** Впервые метод акустических когнитивных вызванных потенциалов использован в комплексной диагностике когнитивных нарушений у больных пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Впервые обосновано применение методики исследования акустических когнитивных вызванных потенциалов в оценке степени когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста. Впервые дана комплексная оценка эффективности методики акустических когнитивных вызванных потенциалов в диагностике когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии у больных пожилого возраста.

**Апробация работы:** Утверждение диссертационной темы проведена на кафедральном заседании 6.02.2014 г., на проблемной комиссии института 13.02.2014г. и на ученом совете Педиатрического факультета 25.03.2014г. Апробации защиты диссертационной работы проводились 02.10.2015 г на кафедральном заседании и 10.12.1015 г на меж. кафедральном заседании. 22.09.2015 г. по теме диссертации проведена клиническая конференция на кафедре неврологии.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 научных работ: в том числе 5 статьи, (1 из них опубликовано в России), 2 тезиса.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 105 страницах, иллюстрирована 5 таблицами и 15 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы -126 источника: из которых 71 отечественных и русскоязычных источников и 55 зарубежных.

#### **Статистический анализ.**

Анализ материала проводился методом компьютерной обработки с использованием пакета статистических программ на собственном компьютере Pentium-4. Статистическая обработка материала включала обработку количественной оценки психического статуса по шкалам; а также обработку полученных в результате исследования когнитивных, психических нарушений.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения в пожилом возрасте.

Когнитивные нарушения (КН) являются одним из наиболее частых проявлений дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). В связи с большой распространенностью цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и старением населения наблюдается значительный рост числа больных с когнитивными расстройствами и крайней их степенью - деменцией. Сосудистая деменция (СД) занимает второе место в структуре КН пожилого возраста после болезни Альцгеймера (БА), составляя 15-30%. Цереброваскулярные заболевания и деменция часто развиваются одновременно, однако, некоторые исследователи подвергают сомнению факт, что ЦВЗ на самом деле могут являться причиной деменции. Другие считают, что ЦВЗ всего лишь ускоряют или ухудшают состояние деменции, развитие которой уже началось [8, 19, 25].

Так, связь между перенесенным инсультом и развитием КН отмечена в работах J.E.O'Connell et.al., E.J. Burton et al. (2014). Риск развития КН у лиц, перенесших инсульт, возрастает вдвое по сравнению со здоровыми людьми (Вольф А. и соавт., 2014). Согласно другим исследованиям (Vermeer S.E. et al., 2013), «немые» (бессимптомные) инсульты сопряжены даже с более высоким риском развития деменции, чем клинически выраженное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [10,78,124]. У пациентов с признаками «немых» инсультов, то есть, ОНМК, выявляемых только при нейровизуализации (МРТ на исходном уровне), риск развития деменции повышался более чем в 2 раза на протяжении периода исследования в сравнении с больными, перенесшими инсульт. При этом снижение когнитивных функций наблюдалось только у больных, у которых при контрольной МРТ выявлялись новые «немые» инфаркты независимо от наличия или

отсутствия таковых на исходном уровне. Повышенный риск развития деменции отмечался при наличии более значительного количества перивентрикулярных очагов в белом веществе. Повторная окклюзия крупных артерий вследствие атеротромбоза или в случае кардиогенных эмболий ведет к мультиинфарктной деменции, зависящей от кумуляции инфарктов на кортикальном и субкортикальном уровне [1,17]. Единичный инфаркт в стратегически важной зоне мозга (краевая извилина, таламус, базальные отделы переднего мозга) приводит к «деменции стратегически важной зоны». КН встречаются более чем в два раза чаще у больных с фибрилляцией предсердий, чем без нее. Фибрилляция предсердий ассоциируется с когнитивными нарушениями даже без инсульта, что связано с развитием «немых» кардиоэмболических инфарктов. Болезни мелких сосудов мозга ведут к большому спектру повреждений субкортикальной области, кровоснабжаемой перфорантными артериями: лакунарный инфаркт, демиелинизация белого вещества с разрежением (лейкоареоз), и микрогеморрагии. Вклад этих различных повреждений в когнитивный дефицит определяется их типом (полный или неполный инфаркт, демиелинизация), степенью выраженности и локализацией [35, 69, 71, 124].

По данным В.Потер гипертензивная артериосклеротическая энцефалопатия, как основная патология у пожилых, вызывает чаще всего смешанный тип деменции, обусловленный сочетанием ишемических и дегенеративных повреждений вещества головного мозга. По данным S.A.Jones et al., тяжелые формы амилоидной ангиопатии приводят к СД или смешанной деменции. Значительное число исследователей подчеркивают критическую роль артериальной гипертензии (АГ) в возникновении деменции [51, 95].

При исследовании взаимоотношений инсульта и болезни Альцгеймера (БА) L.S. Honig et al. установили, что годовая частота БА составила 5,2% пациентов в год среди больных, перенесших ОНМК, и 4%

пациентов в год среди лиц без инсульта. Кроме того, у перенесших инсульт наблюдалось более раннее начало БА в сравнении с лицами без ОНМК (дебют в возрасте 85,3 и 88,7 лет, соответственно). Было выявлено, что ОНМК слабо коррелирует с БА при отсутствии артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и заболеваний сердца, однако, риск развития БА достоверно повышается, если инсульту сопутствуют эти дополнительные факторы. При добавлении любой комбинации указанных факторов к ОНМК риск развития БА значительно возрастает [11, 90].

В последнее время представления о соотношении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции значительно изменились. Сходство между этими двумя состояниями представляется более значительным, чем считалось ранее. У 80% больных с диагностированной при жизни сосудистой деменцией на аутопсии, помимо сосудистых изменений, находят также альцгеймеровские изменения. При болезни Альцгеймера сосудистые изменения выявляются в 50% случаев. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что различные сосудистые факторы риска, включая АГ, сахарный диабет, фибрилляцию предсердий, атеросклероз, повышение уровня гомоцистеина могут быть связаны с повышенным риском возникновения БА и СД. Заболеваемость болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией с возрастом увеличивается. Часто два этих заболевания сочетаются у одного больного, нередко имеют сходные клинические особенности и сходный патогенез. Смешанная деменция составляет 3-5% всех случаев деменции, а еще у 20-40% больных выявляется болезнь Альцгеймера в сочетании с легко выраженными сосудистыми изменениями. По данным других авторов, смешанная деменция составляет 20-40% всех случаев деменции[4, 15, 48, 126].

Старение сопровождается возникновением когнитивных расстройств, в первую очередь, в мнестической сфере. С увеличением возраста снижается способность к обучению, хуже усваивается новая информация. При нормальном старении эти изменения не проявляются

клинически и выявляются с помощью специальных нейропсихологических методик. При этом снижается скорость обработки информации, что приводит к увеличению времени обработки нейропсихологических тестов. С нейропсихологической точки зрения возрастные изменения головного мозга влияют на нейродинамику когнитивных процессов. Это проявляется снижением быстроты реакции на внешние стимулы. Пожилому человеку требуется больше времени для выполнения той или иной умственной работы по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Выраженность когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста может варьировать от легких до тяжелых - деменции. По данным Н.Н. Яхно и соавт., больные с СД ближе по характеру когнитивного дефекта к больным с фокальным поражением лобных долей. У них отмечается более высокое число персеверативных ответов по WCST (Wisconsin Card Sorting Test), тогда как больные с ДЭ без деменции ближе к больным с чисто «подкорковыми» поражениями. При поражении лобных долей больные испытывают максимальные затруднения в выборе новых поведенческих программ, переключении когнитивных схем, торможении имитационного поведения, в результате чего у них отмечается тенденция к персеверации, имитации, утилизационному поведению, тогда как при поражении базальных ганглиев нарушается активация уже заученных навыков и поддержание выбранной стратегии решения проблем, процедурная память, развивается брадифрения [26, 43, 96, 126].

Ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при ДЭ играет поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур - феномен разобщения. На фоне разобщения функционирования лобных долей головного мозга и подкорковых структур развивается вторичная дисфункция лобных долей, приводящая к формированию дизрегуляторного синдрома. При этом сохраняются операционные механизмы памяти, восприятия, двигательные

и языковые навыки, но нарушается программирование деятельности: развивается патологическая инертность, связанная с недостаточностью переключаемости внимания, либо, напротив, избыточная импульсивность вследствие неустойчивости произвольного внимания, либо различные их сочетания [7, 68].

Помимо поражения глубинных церебральных структур и возникновения феномена разобщения с вторичной дисфункцией лобных отделов головного мозга в патогенезе когнитивных нарушений играют роль инфаркты мозга корковой локализации. Стратегически важными для когнитивной деятельности являются ассоциативные зоны лобной коры и зоны стыка теменно-височно-затылочной коры, а также структуры гиппокампового круга. В некоторых случаях возможно возникновение постинсультной деменции, связанной с перенесенным единичным крупноочаговым инфарктом мозга стратегической локализации [36, 79].

Наряду с когнитивными нарушениями при ДЭ характерно развитие эмоциональных расстройств. Эмоциональные нарушения, как и когнитивные, могут быть результатом вторичной дисфункции лобных отделов головного мозга. Связи дорзолатеральной лобной коры и стриарного комплекса участвуют в формировании положительного эмоционального подкрепления при достижении цели деятельности. Нарушение этих связей в результате феномена разобщения будет приводить к недостаточности положительного подкрепления и, как следствие, к депрессии. Депрессивные симптомы регулярно описываются при поражении лобных долей головного мозга различной этиологии. Однако некоторые проявления лобной дисфункции могут имитировать депрессию в отсутствии истинного снижения фона настроения, что связано с мотивационными расстройствами вследствие нарушения связей цингулярной извилины и лимбической системы, а также неустойчивостью внешнего аффекта, что связано с избыточной подвижностью произвольного внимания и снижением критики в результате дисфункции

орбито-фронтальной коры. Наличие эмоциональных нарушений способно усугублять выраженность когнитивных расстройств из-за повышения уровня тревоги и связанных с этим трудностей сосредоточиться, неуверенности и ожидания неудачи [6, 16, 21, 86].

## **1.2. Классификация когнитивных нарушений**

Диагностическими критериями снижения памяти в пожилом возрасте служат субъективные ощущения ухудшения памяти в возрасте старше 50 лет в сочетании с объективными признаками снижения памяти по данным стандартизированных тестов (уменьшение суммарного балла на величину, по меньшей мере, одного стандартного отклонения по сравнению с нормой для взрослого). Кроме того, интеллект должен быть сохранен; признаки заболеваний, способных стать причиной снижения памяти, например, инсульта, должны отсутствовать [20, 22].

Наиболее часто используются критерии диагностики легких КН, предложенные R. Petersen et al. (2012), акцентирующие внимание на нарушениях памяти при сохранности других когнитивных функций. Эти критерии включают наличие: 1) жалоб на нарушения памяти; 2) нормального общего состояния интеллекта; 3) нормальной активности в повседневной жизни; 4) объективно выявляемых нарушений памяти с учетом возраста и уровня образования больного; 5) отсутствие деменции. Позднее R. Petersen et al. (2012) назвали легкие когнитивные нарушения амнестическими, что подразумевает возможность существования и иных, не связанных только с нарушениями памяти, легких когнитивных нарушений [113].

В настоящее время выделяют три варианта легких когнитивных нарушений: изолированный амнестический синдром, изолированное нарушение других (отличных от мнестических) когнитивных функций и легкие когнитивные нарушения, одновременно проявляющиеся в

нескольких когнитивных сферах. При этом четкая граница между нормальным старением и легкими когнитивными нарушениями отсутствует, так как большинство пожилых людей имеют несколько хронических сердечнососудистых, других соматических и неврологических заболеваний, многие из которых могут отрицательно влиять на когнитивные функции. Четко разделить вклад собственно возраста и вклад ассоциированных с возрастом заболеваний в формировании когнитивной недостаточности в пожилом возрасте представляется невозможным [23, 24].

Термин «умеренные когнитивные расстройства» (УКР) включен в Международную классификацию болезней X пересмотра (МКБ-10) и используется только для обозначения когнитивных нарушений при органических заболеваниях головного мозга. По МКБ-10 определение УКР основывается на наличии: 1) жалоб на снижение памяти или повышенную утомляемость при умственной работе; 2) объективных свидетельств снижения памяти, внимания или способности к обучению; 3) уровень нарушений недостаточен для диагностики деменции; 4) когнитивные нарушения имеют органическую природу. Модифицированные диагностические критерии синдрома УКР (Tzourio C., Petersen R., 2014) включают: 1) когнитивные нарушения, по словам пациента и/или его ближайшего окружения; 2) ухудшение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем; 3) объективные свидетельства когнитивных нарушений, полученных с помощью нейропсихологических тестов; 4) отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, однако, могут быть трудности в сложных видах деятельности; 5) отсутствие деменции (результат MMSE не менее 24 баллов) [27, 113, 123].

Клиническая картина синдрома УКР гетерогенна. R. Petersen (2012) предложил разделять синдром УКР на три основных клинических варианта:

- амнестический вариант, встречается наиболее часто. В клинической картине доминируют нарушения памяти на текущие события. Динамические наблюдения за пациентами с данным вариантом УКР показывают, что в дальнейшем у них, как правило, развивается развернутая клиническая картина болезни Альцгеймера;
- УКР с множественной когнитивной недостаточностью. Характеризуется наличием сочетанного поражения нескольких когнитивных функций. Данный тип УКР может отмечаться на начальных стадиях различных заболеваний головного мозга: болезни Альцгеймера, сосудистой мозговой недостаточности, фронто-темпоральной дегенерации и др.;
- УКР с нарушениями одной когнитивной функции при сохранности памяти. Является наиболее редким вариантом синдрома УКР. Так, преимущественно дисфазические расстройства в структуре когнитивных нарушений могут свидетельствовать о дебюте такого редкого неврологического заболевания, как первичная прогрессирующая афазия [29, 113].

Синдром УКР принципиально отличается от связанных со старением когнитивных нарушений, при которых нарушения памяти и внимания носят практически стационарный характер. Умеренные когнитивные нарушения в большинстве случаев имеют тенденцию к нарастанию по выраженности. Прогноз при наличии синдрома УКР достаточно серьезен, у большинства пациентов с данным симптомокомплексом впоследствии развивается деменция (J.S.Meyer et al. 2012). Посмертные патоморфологические исследования свидетельствуют, что, в большинстве случаев, синдром УКР связан с начальными проявлениями нейродегенеративного процесса [107, 123].

Самым тяжелым клиническим синдромом когнитивных нарушений является деменция. Деменция является синдромом, обусловленным заболеванием мозга, как правило, хронического или прогрессирующего характера, при котором имеются нарушения ряда высших корковых

функций, включая память, мышление, ориентировку, понимание, счет, способность к обучению, язык и суждение. Сознание не изменено. Как правило, имеются нарушения когнитивных функций, которым могут предшествовать нарушения эмоционального контроля, социального поведения или мотиваций (Комментарии. МКБ-10. FO-FO3). Согласно рекомендациям МКБ-10, диагноз деменции правомерен при наличии следующих признаков: 1) снижение памяти, которое проявляется в нарушении способности к запоминанию нового материала, а в более тяжелых случаях - также в затруднении припоминания ранее усвоенной информации. Нарушения проявляются как в вербальной, так и в невербальной сферах. Мнестические расстройства должны быть объективизированы с помощью нейропсихологических методов исследования; 2) нарушение других когнитивных функций, таких как способности к выработке суждений, мышления (планирования, организации) и переработки информации. Эти нарушения должны быть объективизированы с помощью соответствующих нейропсихологических методов; 3) нарушение когнитивных функций определяется на фоне сохранного сознания; 4) нарушение эмоционального контроля или мотиваций или изменение социального поведения - по меньшей мере, одно из следующих: эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, асоциальное поведение; 5) перечисленные признаки наблюдаются в течение, по меньшей мере, 6 месяцев; при более коротком наблюдении диагноз может быть предположительным. Помимо критериев МКБ-10, для диагностики деменции как в клинической практике, так и в научных исследованиях широко используются критерии диагноза данного патологического состояния из американского руководства по статистике и диагностике психических заболеваний (DSM-IV). В соответствии с данным руководством, в основе диагностики различных нозологических форм деменции лежат следующие общие принципы: 1) нарушения памяти как в виде нарушения активного воспроизведения информации, так и в

виде недостаточности узнавания материала; 2) нарушения других когнитивных функций, по крайней мере, одной из следующих: праксис, гнозис, речь, исполнительные функции; 3) как первое, так и второе выражены в такой степени, что независимо друг от друга оказывают клинически значимое негативное влияние на повседневную жизнь; 4) нарушения памяти и других когнитивных функций развиваются в результате установленного органического заболевания головного мозга; 5) нарушения памяти и других когнитивных функций отмечаются на фоне ясного сознания пациента [3, 34, 46, 53].

При сопоставлении критериев диагноза деменции МКБ-10 и DSM-IV большинство исследователей отмечают, что критерии МКБ-10 являются более строгими, так как, во-первых, настаивают на устойчивости симптомов в течение не менее шести месяцев, а во-вторых, требуют наличия поведенческих расстройств, характерных, в основном, для умеренно выраженной деменции. Критерии диагноза DSM-IV в 2,5-3 раза более чувствительны по сравнению с критериями МКБ-10, но менее специфичны. Мнестические расстройства, которые являются обязательным условием диагностики деменции как по МКБ-10, так и по DSM-IV, являются одним из основных проявлений болезни Альцгеймера, но могут отсутствовать или быть выражены в незначительной степени при некоторых формах сосудистой деменции, лобно-височной деменции, других заболеваниях головного мозга. Поэтому по определению Захарова В.В. и Яхно Н.Н. (2010) деменцию следует определять как выраженные нарушения в различных когнитивных сферах, которые часто, но не всегда, затрагивают сферу памяти [9, 49].

### **1.3. Когнитивные расстройства, обусловленные сосудистыми нарушениями.**

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (Международная классификация болезней и проблем, связанных со

здоровьем) в классификации психических и поведенческих расстройств даны диагностические исследовательские критерии, где сосудистая деменция (СД) трактуется как результат церебрального инфаркта вследствие сосудистого заболевания, включая цереброваскулярные расстройства, обусловленные артериальной гипертензией.

По критериями МКБ-10 для диагностики СД необходимо наличие: 1) деменции; 2) очаговой неврологической симптоматики (по меньшей мере одно из следующих проявлений: центральный гемипарез, одностороннее повышение глубоких рефлексов, патологические стопные рефлекссы, псевдобульбарный паралич); 3) анамнестических, клинических или параклинических признаков выраженного цереброваскулярного заболевания, которое этиологически связано с деменцией (инсульт в анамнезе, признаки церебрального инфаркта). Основным недостатком критериев СД МКБ-10 является переоценка значимости инфарктов в генезе СД и недооценка роли патологии белого вещества при сосудистых поражениях головного мозга.

Наиболее широко в настоящее время используются критерии СД, предложенные рабочей группой NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et Enseignement en Neurosciences). Для постановки диагноза «сосудистая деменция» в соответствии с критериями NINDS-AIREN необходимы 3 условия: наличие у больного деменции, проявлений цереброваскулярного заболевания (анамнестических, клинических, нейровизуализационных) и причинной связи этих двух состояний друг с другом. Для установления причинной связи между цереброваскулярным заболеванием и деменцией рабочая группа NINDS-AIREN считает необходимым наличие одного или двух из следующих признаков: 1) развитие деменции в первые 3 месяца после подтвержденного инсульта; 2) внезапное (острое) начало когнитивных нарушений или флюктуирующее, ступенеобразное прогрессирование когнитивного дефекта. В критериях

NINDS-AIREN, как и в МКБ10, выделено несколько подтипов СД: 1) мультиинфарктная деменция; 2) деменция вследствие инфарктов в «стратегических» областях; 3) деменция вследствие поражения мелких сосудов - субкортикальная (включая болезнь Бинсвангера) и кортикальная; 4) гипоперфузионная деменция (в частности, вследствие глобальной ишемии при остановке сердечной деятельности или выраженной гипотензии); 5) «геморрагическая» деменция (хроническая субдуральная гематома, церебральная гематома и др.); 6) «комбинация перечисленных выше и других, пока недостаточно хорошо изученных факторов». По мнению Chabriat H., Bousse M.G. (2014), NINDS-AIREN критерии имеют большую специфичность для диагностики СД. Для определения вероятной СД используются критерии Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers - ADDTC (1992). ADDTC критерии вероятной ишемической СД следующие:

1. Наличие деменции (приобретенное снижение интеллекта, не ограниченное нарушением одной когнитивной функции, которое препятствует ведению больным прежней жизни и не зависит от уровня сознания). Деменция должна быть подтверждена данными анамнеза и тестированием психического статуса или более детальным нейропсихологическим обследованием.
2. Наличие двух или более ишемических инсультов по данным анамнеза, неврологического осмотра, методов нейровизуализации (КТ, МРТ в T1-режиме), или наличие единственного инсульта, связанного по времени с началом деменции.
3. Наличие одного и более инфарктов в полушариях мозга на КТ или МРТ в T1-режиме [37, 79, 98].

В качестве скрининговой методики при проведении дифференциальной диагностики между СД и БА широко используется ишемическая шкала Хачински. Шкала содержит 13 пунктов, каждый из которых, имеет бальную оценку. Диагноз СД ставится при суммарной

оценке 7 и более баллов, тогда как БА - при показателе 4 и менее баллов. Чувствительность и специфичность шкалы для дифференциального диагноза между мультиинфарктной деменцией и БА - 89% и 89,3% соответственно. Однако, шкала относительно мало чувствительна при наличии смешанной патологии, так как учитывает только множественные инсульты как основной патофизиологический механизм СД и не принимает во внимание данных методов нейровизуализации. Более низкие значения шкалы обнаружены у больных с повреждением белого вещества полушарий, не имеющих инфарктов мозга на КТ. E. Kirino et al. предложили модифицированную ишемическую шкалу для разделения СД и БА. Ее критерии включают: 1) внезапное начало деменции (нет-0, да-2); 2) инсульт в анамнезе (нет-0, да-1); 3) локальные неврологические симптомы (нет-0, да-2); 4) локальные неврологические знаки (нет-0, да-2); 5) зоны пониженной плотности на КТ (нет - 0, изолированные -2, множественные -3). Диагноз мультиинфарктной деменции ставится при суммарной оценке 5-10 баллов, а деменции альцгеймерского типа - при показателе 0-2 балла, при значении 3-4 балла - уточнить этиологию деменции трудно [38, 40, 99].

Используемые в настоящее время в клинической практике различные критерии диагностики СД имеют различную специфичность и чувствительность, на что указывают различные авторы. Сравнение различных диагностических критериев СД, проведенное J. Aminoff, A. Mecklinger et al. у пациентов с вероятной деменцией, показало их различную чувствительность. Так, чувствительность для СД была следующей: NIDS-AIREN - 20,3%, ADDTC - 38,9%, DSM-IV - 76,3%, МКБ-10 - 35,6%. В целом 86,4% больных соответствовали критериям СД хотя бы по одному из диагностических направлений, при этом 8,5% больных, имеющих изменения мозга сосудистого генеза на КТ, полностью удовлетворяли критериям СД по всем шкалам [73, 108].

#### **1.4. Методы диагностики при дисциркуляторной энцефалопатии.**

В ранней диагностике хронической недостаточности мозгового кровообращения необходимы комплексные исследования с широким использованием функциональных методов и нагрузочных проб. Медико-генетическое исследование, основанное на составлении родословных, позволяет определить тип наследования различных патологических признаков, которые при цереброваскулярных заболеваниях наследуются по полигенному типу.

Проведение психологического обследования при хронической цереброваскулярной недостаточности включает нейропсихологический анализ и исследование некоторых личностных особенностей больных. Проведение нейропсихологического исследования помогает объективизировать декомпенсацию мозговой гемодинамики в ранние сроки [41].

Существует три методических подхода к проведению нейропсихологического тестирования: 1. Исследование высших мозговых функций по методу А.Р. Лурия с применением обширной батареи нейропсихологических проб на память, праксис, гнозис речь, внимание и интеллектуальные операции. 2. Применение стандартных нейропсихологических тестов с количественной оценкой результатов и с установленными нормативными данными. 3. Использование скрининговых нейропсихологических шкал [39].

Электрофизиологические методы исследования широко используются в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии и когнитивных нарушений. У больных атеросклерозом возрастные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) «перекрываются» дисциркуляторно-гипоксическими нарушениями. Локальные изменения нейродинамики, по данным некоторых авторов, встречаются у 25% лиц старше 60 лет. При выраженном церебральном атеросклерозе такие изменения могут возникать и в более раннем возрасте. Многие авторы

отмечают, что с возрастом происходит замедление основных ритмов и некоторое снижение общего фона амплитуды ЭЭГ, которое связывается со снижением энергетического обеспечения деятельности центральной нервной системы в инволюционном периоде. С возрастом как бы накапливаются факторы «пораженности» нервной системы, что находит отражение на ЭЭГ. Литературные данные в этом плане являются противоречивыми. Так, поражение подкорковых образований мозга сопровождается изменениями биоэлектрической активности, проявляющимися нарушениями альфа-ритма в виде его замедления, появлением тета-ритма, снижением или полным отсутствием реакции активации ЭЭГ на фотостимуляцию и другие пробы. В ряде исследований отмечается депрессия или исчезновение альфа-ритма, а в других, напротив, возрастание амплитуды альфа-ритма до 100 мкВ и более. При негрубых деструктивных изменениях мозговой ткани на ЭЭГ может регистрироваться дезорганизованный альфа-ритм, большое количество быстрых и заостренных волн, иногда медленные формы колебаний, но их индекс и амплитуда сохраняются в пределах возрастных вариантов нормы. При акинетических формах паркинсонизма многие авторы отмечают появление на фоне легко или умеренно выраженных диффузных изменений большого количества тета и дельта-волн или эпилептических разрядов при клинике гемипаркинсонизма [14, 33, 72].

Значимость электроэнцефалографических признаков для диагностики начальных этапов деменции признается неоднозначной. В отношении БА, по мнению большинства специалистов, наибольшей диагностической информативностью обладает такой признак, как нарастание медленноволновой активности (степень его диагностической значимости колеблется от 68 до 91%). В. Opitz et al. показали, что выраженность нарастания медленноволновой активности достоверно коррелирует с тяжестью БА и может быть ее ранним маркером. Исследование БА с применением метода картирования ЭЭГ показало

максимальное подавление альфа активности, особенно высокочастотных компонентов (выше 10 кол/с), при БА с ранним началом. У пациентов с СД отмечалось увеличение активности в дельта диапазоне [28, 111].

По данным В.И. Шмырев, значимых различий в биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с деменцией нейродегенеративного характера и СД не получено. Частотно-амплитудные параметры ЭЭГ характеризовались высокоамплитудной и низкоамплитудной дизритмией, эпилептической активностью, статистически достоверным уменьшением представленности альфа- и бета-ритмов. Межполушарная асимметрия у больных с нейродегенеративными заболеваниями была достоверно ниже, чем у больных с СД. Особенно асимметрия была выражена в группе больных со стратегически-инфарктной деменцией [70, 72].

Современными и перспективными методами диагностики при различных неврологических заболеваниях, в том числе и ДЭ, считаются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. К достоинствам этих методов относятся неинвазивность, высокая угловая разрешающая способность, возможность визуального представления структуры объекта в различных плоскостях «среза». С помощью КТ и МРТ выявляются даже небольшие очаги геморрагий и размягчений мозга при различной сосудистой патологии, изменения белого вещества, подкорковых структур, признаки атрофического процесса и др.

Методы нейровизуализации выявляют признаки церебральной атрофии в виде расширения боковых и III желудочка, а также корковой атрофии, о наличии которой свидетельствует расширение субарахноидальных пространств. В работах, посвященных оценке корковой атрофии, показано, что с течением времени увеличивается ширина корковых борозд, однако возраст начала этих процессов установлен не был. Не всегда прослеживалось соответствие выраженности

корковой атрофии результатам нейropsychологического исследования у здоровых лиц различных возрастных групп. По данным Golomb J. et al., умеренное расширение размеров желудочковой системы наблюдается после 40 лет и достигает наибольшей выраженности к 70 годам. Признаки атрофии гиппокампа в виде уменьшения его объема и расширения перигиппокампальных щелей считаются наиболее ранним нейровизуализационным признаком деменции альцгеймеровского типа. Показано, что ее выраженность коррелирует со степенью когнитивного снижения. Диагностическими КТ-маркерами, подтверждающими диагноз деменции альцгеймеровского типа, являются признаки суммарной и региональной атрофии вещества головного мозга, выраженные в виде индексов, оценивающих степень расширения субарахноидальных пространств и желудочковой системы по отношению к объему мозговой ткани соответствующих долей мозга (объемные индексы) и по величине линейных желудочковых индексов (передних рогов, центральных отделов, задних рогов и третьего желудочка). При пресенильном типе болезни Альцгеймера выраженность региональной корковой и центральной атрофии (в проекциях височных, лобных и теменных долей), а также увеличение линейных размеров желудочков достоверно превышают аналогичные показатели здоровых лиц того же возраста. При мультиинфарктной деменции инфаркты на томограммах выявляются как в сером, так и в белом веществе полушарий головного мозга, при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии - преимущественно в белом веществе и, как правило, в сочетании с диффузными изменениями белого вещества и расширением боковых желудочков. Признаки лейкоареоза, как правило, отмечаются у больных СД, но могут выявляться и при БА. При МРТ такие изменения выявляются в большинстве случаев, а при КТ-исследовании - почти у половины больных СД. Обнаруживаемые у больных СД признаки лейкоареоза локализованы не только вокруг полюсов боковых

желудочков, но могут распространяться и на другие, более глубокие подкорковые области. При БА лейкоареоз в целом занимает менее четверти белого вещества головного мозга и не имеет «пятнистого» или «сливного» вида, характерного для сосудистой деменции. Лейкоареоз чаще визуализируется с помощью МРТ, чем КТ, однако выявленные при КТ изменения более специфичны для сосудистого процесса. Дифференциально-диагностическое значение имеет тот факт, что при сосудистой патологии выраженность лейкоареоза более значительна, он может локализоваться как в перивентрикулярных, так и в субкортикальных отделах мозга [55, 62, 75, 81, 92].

Следует отметить, что не всегда изменения, определяемые с помощью КТ и МРТ, сопровождаются клиническими проявлениями. Это ставит под сомнение их изолированную диагностическую значимость и требует совместного анализа с клинической картиной, данными инструментального исследования сердечнососудистой системы. По мнению J.N. Keller, гипердиагностика СД связана с неверной трактовкой результатов нейровизуализационных методов, когда обнаружение ишемических очагов однозначно трактуется как проявление СД без учета клинической картины. При сходной клинической картине СД и деменции, связанной с нормотензивной гидроцефалией, на КТ и МРТ выявляется расширение желудочковой системы головного мозга, однако для СД характерны наличие инфарктов и выраженный субкортикальный лейкоареоз, а для нормотензивной гидроцефалии инфаркты не характерны и лейкоареоз встречается гораздо реже и локализуется перивентрикулярно. При СД расширение боковых желудочков соответствует выраженности перивентрикулярного лейкоареоза. Лейкоареоз может визуализироваться не только при СД, но и при деменциях не сосудистого генеза, и при нормальном старении. Работы, посвященные изучению патоморфологической основы лейкоареоза, показали гетерогенный характер выявляемых на МРТ изменений белого вещества [45, 97, 100].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография позволяют оценить функциональное состояние тех или иных церебральных структур. Установлены надежные нейровизуализационные критерии диагностики БА на этапах развития умеренной и тяжелой деменции, в том числе количественные параметры, определяющие выраженность центральной и корковой атрофии, а также показатели изменения регионального мозгового кровотока. При БА имеются характерные изменения энергетического метаболизма - симметричное билатеральное снижение метаболизма в височно-теменной коре при сохранении метаболизма в первичной сенсомоторной и зрительной коре, а также в таламусе, базальных ганглиях и мозжечке. Височно-теменной гипометаболизм при БА проявляется на ранних стадиях заболевания, иногда даже до возникновения нейропсихологического дефицита. Болезнь Пика характеризуется билатеральным гипометаболизмом в лобных долях, который в далеко зашедших случаях распространяется и на передние отделы височных долей. Для сосудистой деменции характерны многоочаговые локальные снижения мозгового кровотока и уровня поглощения глюкозы с локализацией как в коре, так и в подкорковых структурах [105, 106].

### **1.5. Исследование акустических когнитивных вызванных потенциалов в диагностике когнитивных нарушений.**

В системе объективных методов оценки когнитивных расстройств наиболее адекватными в настоящее время являются нейрофизиологические методики, позволяющие достоверно и объективно оценить состояние церебральных систем, работа которых, по современным представлениям, является основой психической деятельности. Для оценки когнитивной сферы человека, в частности, восприятия, внимания, анализа получаемой информации, способности принятия решения, памяти наиболее перспективными нейрофизиологическими методом являются исследование

вызванных потенциалов, связанных с событием, или когнитивных вызванных потенциалов - КВП. КВП используются в клинической практике при оценке доклинической стадии когнитивных нарушений и деменций различного типа. Параметры потенциала P300 связаны с когнитивными функциями, в первую очередь, с оперативной памятью, мышлением и в меньшей степени вниманием [31, 83].

W.Gerschlager, S. I.Rapoport в своей работе показали, что у больных с положительной семейным анамнезом по БА и с наличием аполипопротеина-Е без признаков нейропсихологического дефицита отмечается увеличение латентности P300 компонента в отличии от пациентов с отрицательной семейным анамнезом по БА. Это показывает, что БА имеет преклиническую фазу, и ранняя диагностика ее вполне возможна. При БА обнаружена достоверная корреляция удлинения латентного периода P300 со степенью деменции. По данным E.Trinka, чувствительность латентного периода P300 при деменции альцгеймеровского типа составляет 77%, а специфичность этого параметра - 83%. Ряд авторов считает, что изменение P300 может быть чувствительным и ранним показателем нарушений при БА. Другие авторы, напротив, не обнаружили различий параметров P300 на ранних стадиях БА по сравнению со здоровыми испытуемыми. Так, R. Neshige et al. не смогли дифференцировать БА от СД, используя латентный период P300 слуховой odd-ball парадигмы. Эта закономерность отмечалась при использовании простых стимулов, однако при необходимости удержания в памяти образца сложного стимула отмечалось значительное снижение амплитуды пика P300 КВП. S.Yamaguchi et al. показали, что эти две деменции можно дифференцировать при включении нового (нестандартного) стимула в odd-ball парадигму (трехстимульная парадигма). Ответ P300 на нестандартный стимул различался у пациентов с БА и СД. Амплитуда потенциала P300 на нестандартный стимул у пациентов с СД была значительно меньше, чем у пациентов с БА, и это

снижение амплитуды отмечалось больше во фронтальных областях, чем в задних отведениях, что позволило связать снижение амплитуды P300 на нестандартный стимул у пациентов с СД с поражением префронтальной коры [2, 84, 119, 122, 126].

Данные, полученные при изучении скальповой топографии P300, позволили предположить, что при ответе на новые (нестандартные) и значимые стимулы используются различные отделы мозга и виды познавательных процессов. Было выявлено различие нейрональных систем, генерирующих значимый и нестандартный P300 (Polich J., 2014). По данным А. Mecklinger et al. (2010), P3a компонент КВП является чувствительным индикатором снижения когнитивных функций на ранних стадиях цереброваскулярной патологии и может использоваться для ранней диагностики когнитивных расстройств для выявления пациентов с риском развития сосудистой деменции. По данным Y. Liang, Z.M. Wang (2015), амплитуда P3a уменьшается пропорционально уменьшению плотности мозгового вещества в темпоро-париетальных и прецентральных областях коры головного мозга [104, 108, 115].

А. Чарвей (2011) при обследовании пациентов с органическим психическим расстройством выявили увеличение латентного периода (ЛП) пика N2 у больных с деменцией и отсутствие значимых изменений ЛП N2 у пациентов контрольной группы и больных с легкими когнитивными нарушениями. Значительное удлинение ЛП компонента P300 отмечено у больных с КН. Наиболее отчетливо удлинение ЛП и снижение амплитуды компонента P300 было выявлено у больных с выраженными КН. Степень удлинения ЛП коррелировала с выраженностью когнитивных расстройств уже на начальных стадиях деменции. Похожие данные получены и другими авторами. У пациентов пожилого возраста с КН, обусловленными субкортикальными ишемическими васкулярными заболеваниями, отмечалось значительное увеличение латентности N2 и снижение амплитуды комплекса N2/P3 по сравнению с контрольной группой.

Латентности N1 и P3 изменялись незначительно (M. Hensenne et al., 2014). По данным Y. Mochizaki, T. Takasu et al. (2012), при сравнении пациентов с когнитивными нарушениями, связанными с субкортикальными сосудистыми заболеваниями и БА, получено значительное увеличение латентности P3 и интервала N1-P3 у пациентов с субкортикальной деменцией. При БА увеличена латентность пиков N1, P2, N2, P3 и межпиковых интервалов N1-N2, N1-P3. Были сделаны выводы, что эти два заболевания, вызывающие деменцию, имеют различные электрофизиологические характеристики, лежащие в основе их патогенеза, и увеличение латентности P300 характерно для ранних стадий когнитивных нарушений, обусловленных субкортикальными сосудистыми заболеваниями. Кроме того, была выявлена отрицательная корреляция между показателями латентного периода P300 и теста MMSE [63, 89, 103, 109].

Исследования АКВП у больных с атеросклеротическим стенозом каротидных артерий показали увеличение латентности P300 в группе пациентов с высокой (>75%) степенью стеноза по сравнению с пациентами с низкой (<50%) степенью стеноза. Аналогичные изменения связаны с амплитудой P300. M. Hensenne et al. установили увеличение латентности и уменьшение амплитуды P300 у пациентов с церебральным атеросклерозом без признаков деменции по сравнению с пациентами с периферическим атеросклерозом, у которых отмечалось только снижение амплитуды P300, что позволило сделать вывод о высоком риске развития СД у пациентов с каротидным стенозом [89].

По данным P. Cicconetti et al. (2010), изолированная артериальная гипертензия вызывает увеличение латентного периода пика N2 акустических КВП, без изменения латентного периода P300 и показателей MMSE. M.E. Quesada-Martinez et al. (2015) установили увеличение латентности и снижение амплитуды, а также выпадение пиков КВП, особенно в лобных отделах, слуховых и зрительных P300 у пациентов с

артериальной гипертензией. Степень нарушений акустических КВП коррелировала с тяжестью артериальной гипертензии. При транзиторных ишемических атаках, обусловленных артериальной гипертензией или атеросклеротическим повреждением церебральных артерий, в течение двух недель отмечалось увеличение латентного периода и снижение амплитуды компонента P300 зрительных КВП, что свидетельствовало о снижении объема (ресурса) и скорости ментальных процессов. Через три недели у пациентов сохранялось снижение амплитуды компонента P300, свидетельствующее о снижении объема когнитивных функций. Наиболее вовлеченными в патологический процесс, возникающий в ЦНС в ответ на преходящее ишемическое повреждение церебральных структур при транзиторной ишемической атаке, оказались фронтальные отделы головного мозга (Белявский Н.Н., и соавт., 2014). Y. Mochizuki et al. (2011) установили негативную корреляцию между показателями кровотока в таламической области головного мозга и латентностью P300 у пациентов с мультифокальными церебральными инфарктами. Односторонние латеральные инфаркты таламической области увеличивают латентность P300 по сравнению с пациентами без таковых повреждений. По данным T.Hruby, удлинение ЛП P300 на 20-58 мс высоко коррелировало с показателями нейропсихологических тестов, степенью расширения желудочков, тяжестью перивентрикулярного лейкоареоза при КТ, но не с количеством инфарктных очагов в головном мозге. С другой стороны, U. Yamashita et al. установили, что степень выраженности лейкоареоза в лобных долях головного мозга повышалась с возрастом, но не коррелировала с параметрами P300 [2, 80, 82, 91, 109].

Нейропсихологическая структура деменции при различных заболеваниях головного мозга имеет свои особенности, предопределяемые различной локализацией патологического процесса. Ряд признаков позволяет отличить деменцию преимущественно подкорково-лобного типа от деменции альцгеймеровского типа, вызванной дисфункцией

лимбических и височно-теменных структур. Различия между двумя типами деменции выявляются и при исследовании когнитивных потенциалов. При преимущественно подкорковых поражениях отмечается увеличение латентности как ранних компонентов (N100, P200), зависящих, главным образом, от физических свойств стимула, так и поздних компонентов (N200, P300), зависящих от характера задачи, количества информации и скорости ее переработки. При деменции альцгеймеровского типа отмечалось увеличение латентности лишь поздних компонентов в отсутствии изменений ранних компонентов. Эти различия отражают нарушения разных этапов обработки информации: при подкорковых поражениях оказываются дефектными как ранний, так и поздний этап обработки информации; при корковых поражениях изменен, главным образом, поздний компонент P300, наиболее тесно связанный с когнитивными операциями. При подкорковых поражениях изменения ранних компонентов отражают нарушения предварительного анализа структуры стимула, которые могут вторично затруднять и замедлять последующие стадии обработки информации. Соотношение латентного периода и амплитуды пика P3 было наибольшим при выраженной деменции «коркового» типа и превышало аналогичный показатель для выраженной деменции «подкоркового» типа [65, 101, 114].

P300 чувствителен к изменениям в дофаминергической и холинергической системах, участвующих в патогенезе болезни Паркинсона (БП). В многочисленных исследованиях описывается удлинение латентных периодов и снижение амплитуды комплекса P300 у пациентов с БП без клинических проявлений деменции. Рядом исследователей установлена зависимость параметров потенциала P300 от тяжести БП. По данным A.Gironel et al., амплитуда P300 аномально увеличена у пациентов с БП на ранних стадиях заболевания до лечения противопаркинсоническими препаратами по сравнению с контрольной группой здоровых людей аналогичного возраста [85].

Часть авторов отмечает укорочение времени реакции и увеличение ЛП Р300 у леченых пациентов с БП, у которых до лечения дофамином время реакции было увеличенным, а ЛП Р300 был в пределах нормы. По мнению К. Palmer, улучшение моторных функций связано с состоянием дофаминовых нейронов моста, а усиленная дофаминовая стимуляция других структур мозга оказывает неблагоприятное влияние на когнитивные функции у пациентов с БП. Другие исследователи получили противоположные результаты, в которых латентность Р300 у леченых пациентов была в пределах нормы или нормализовалась на фоне дофаминергической терапии. Когнитивные нарушения, наблюдаемые у больных с БП, позитивно коррелировали с неудовлетворительным терапевтическим эффектом препаратов леводопы, а билатеральная стимуляция субталамических ядер, оказывающая положительное воздействие на двигательные симптомы, не изменяла удлиненную латентность Р300 при БП. Недостаток дофамина в мезолимбической дофаминергической системе определяет удлинение латентных периодов Р300 и ухудшение когнитивных функций при БП [32, 112].

L.Wong et al. исследовали и сравнивали параметры Р300 и время реакции у пациентов с БП (длительность заболевания менее 5 лет), прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП), мультисистемной атрофией и кортико-базальной дегенерацией. Обнаружено, что амплитуда Р300 и время реакции являются важными параметрами в дифференциации БП и ПНП. Хотя амплитуда Р300 является очень вариабельным показателем, зависящим от ряда факторов, выявлена тенденция к ее снижению у пациентов с ПНП, не коррелирующая с тяжестью двигательных нарушений [125].

При исследовании АКВП у больных с гепато-лентикулярной дегенерацией выявлено увеличение латентности и снижение амплитуды разной степени выраженности (как правило, встречалось их сочетание) по сравнению со здоровыми испытуемыми того же возраста. Увеличение

латентности Р300 в среднем было до 396 мс, а снижение амплитуды - до 5,2 мкВ (у здоровых лица того же возраста - 312 мс и 12,5 мкВ). У больных с большей длительностью заболевания латентность Р300 была увеличена до 500-600 мс (Гнездицкий В.В., Федин П.А. и соавт., 2013). На ранних стадиях печеночной энцефалопатии амплитуда Р300 не изменялась в отличие от удлинения ЛП даже на субклиническом этапе печеночной энцефалопатии. Изменения Р300 у пациентов с печеночной энцефалопатией на субклиническом уровне и на ранней стадии заболевания обнаруживаются чаще (39-80%), чем у пациентов с церебральным атеросклерозом [13, 117].

Таким образом, нейрофизиологическое исследование Р300 дает возможность тестирования механизмов психических процессов при состояниях, в основе которых лежат возрастные, нейродегенеративные и (или) сосудистые нарушения. В то же время, в литературе недостаточно полно освещены вопросы изменения акустических когнитивных вызванных потенциалов у больных пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Это обстоятельство предопределило цель и задачи настоящего исследования.

## **Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика собственных наблюдений.**

Работа выполнена в неврологическом отделении клиники СамМИ. Она основана на результатах исследования 100 больных среднего и пожилого возраста (от 45 до 74 лет). Среди обследованных было 48,4% мужчин и 51,6% женщин.

Согласно классификации возрастных групп старше 50 лет, принятой Европейским регионарным бюро ВОЗ в 1953 году, возрастной диапазон 45-59 лет определяется как средний возраст; 60-74, как пожилой; 75 лет и выше, как старческий; 90 лет и старше, как долгожители. В табл. 1 представлено распределение исследованных больных по группам в зависимости от возраста и имевшегося диагноза дисциркуляторной энцефалопатии, который ставился на основании клинической картины заболевания и данных обследования (компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга, ультразвуковой доплерографии брахиоцефального ствола, цветного ультразвуковой доплерографии брахиоцефального ствола, цветного доплеровского картирования и др.). Данное подразделение было предпринято с целью уточнения степени влияния возрастного фактора и цереброваскулярной патологии на развитие когнитивных нарушений и изменение акустического когнитивного вызванного потенциала.

В нашем исследовании у всех пациентов пожилого возраста (60-74 лет) имелись клинические и инструментальные подтверждения диагноза дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и они были разделены на 3 группы в возраст по группе отмечен у пациентов пожилого возраста с ДЭ II ст. (71,5 лет), а наименьший - в группе больных пожилого возраста с ДЭ I ст. (66,1 лет). В группе пациентов пожилого возраста с ДЭ III ст. средний

возраст составил 68,9 лет. Различия между максимальным средним возрастом в группе пожилых с ДЭ II ст. и группой пожилых с ДЭ I ст. составили 5,4 лет, а с группой пожилых с ДЭ III ст. - 2,6 лет.

**Таблица 1**

**Распределение исследованных больных по группам наблюдения**

Группы пациентов (средний возраст по группе)	%	
	Мужчины	Женщины
I. Пациенты среднего возраста без ДЭ (49,6 лет)	46,7	53,3
II. Пациенты среднего возраста с ДЭ (54,7 лет)	46,7	53,3
III. Пациенты пожилого возраста с ДЭ I ст. (66,1 лет)	46,7	53,3
IV. Пациенты пожилого возраста с ДЭ II ст. (71,5 лет)	48,6	51,4
V. Пациенты пожилого возраста с ДЭ III ст. (68,9 лет)	53,3	46,7
Итого	48,4	51,6

Больным, находившимся в неврологическом отделении, проводилось обследование и лечение по поводу ДЭ, последствий острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), артериальной гипертензии, ИБС, нарушений ритма сердца, остеохондроза позвоночника, полиневропатий. Часто у одного больного отмечалось сочетание нескольких неврологических и соматических заболеваний. Наиболее часто диагностировалась артериальная гипертензия (70,3% больных), мерцательная аритмия (35,6% больных), стенокардия (66,3% больных), атеросклероз экстракраниальных и интракраниальных артерий, аорты и

коронарных артерий (81,7% больных), облитерирующий атеросклероз нижних конечностей (16,8% больных), сахарный диабет (23,8% больных).

В исследование не включались больные с последствиями перенесенной черепно-мозговой травмы, экзогенными интоксикациями (алкоголизм, профессиональные вредности), с грубыми неврологическими нарушениями (гемиплегией и афазией).

Клиническое и неврологическое обследование проводили по общей схеме. Всем больным выполняли стандартные лабораторные исследования, рентгенографию грудной клетки, ЭКГ, осмотр окулиста, консультацию терапевта. Проводили дополнительные методы исследования, включавшие электроэнцефалографию (ЭЭГ), ультразвуковые (УЗДГ) и нейровизуализационные (КТ и МРТ головного мозга) методики, а также нейропсихологическое тестирование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса и теста рисования часов. Всем больным производили исследование акустического когнитивного вызванного потенциала (АКВП).

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Неврологическое исследование**

При исследовании больного тщательно изучался анамнез жизни и заболевания. Обращалось внимание на перенесенные ранее заболевания. Отмечались различные проявления атеросклеротического процесса. Обращалось внимание на условия жизни, трудовой деятельности, вредные привычки и др. Проводилось обследование по поводу имеющихся сопутствующих заболеваний.

Неврологический статус исследовался по общей схеме. Выявлялись обще мозговые симптомы. Исследовались менингеальные симптомы. Проверялись функции черепных нервов. Выявлялись двигательные и чувствительные нарушения. Исследовались нормальные и патологические

рефлексы. Проводились вегетативные пробы. Исследовалась высшая нервная деятельность.

Определялась стадия дисциркуляторной энцефалопатии у каждого пациента среднего и пожилого возраста в соответствии с принятой классификацией.

### **2.2.2. Нейропсихологическое тестирование.**

Нейропсихологическое исследование проводилось с использованием краткой шкалы оценки психического статуса - КШОПС или MMSE (Mini Mental State Examination) и теста рисования часов. Эти методики просты в использовании и интерпретации, имеют количественную оценку, не требуют значительных временных затрат. Для их проведения не нужно специального оборудования, обязательного привлечения нейропсихолога. Они достаточны для постановки синдромального диагноза и возможно их использование для динамического наблюдения за пациентами.

Краткая шкала оценки психического статуса содержит 11 заданий. Каждый пункт имеет бальную оценку от 0 до 5 баллов. Оценивается ориентировка во времени, месте, восприятие, концентрация внимания, память, речь, двигательный праксис, чтение, письмо и пространственное восприятие (табл. 2).

Ориентировка во времени. Просили больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год, день недели и время года. За каждый правильный ответ начислялся 1 балл. Больной может получить от 0 до 5 баллов.

Ориентировка вместе. Задавали вопрос: «Где мы находимся?». Больной называл страну, область, город, учреждение в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). За каждый

правильный ответ больной получал 1 балл. За данную пробу пациент также мог получить от 0 до 5 баллов.

Восприятие. Давали инструкцию: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: карандаш, дом, копейка». Правильное повторение слова больным оценивали в один балл для каждого из слов. В этой пробе пациент мог получить от 0 до 3 баллов.

**Таблица 2**

**Нейропсихологическое исследование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса**

<b>Задание</b>	<b>оценка (баллы)</b>
<b>1. Ориентировка во времени:</b> Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0-5
<b>2. Ориентировка в месте:</b> Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната)	0-5
<b>3. Восприятие:</b> Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0-3
<b>4. Концентрация внимания:</b> Серийный счет («от 100 отнять 7») - пять раз	0-5
<b>5. Память:</b> Припомните 3 слова (см. п. 3)	0-3
<b>6. Речь:</b> Называние (ручка и часы) Повторите предложение: «Никаких если, и, или, но»	0-2 0-1
<b>7. Трехэтапная команда:</b> «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол».	0-3
<b>8. Чтение:</b> Прочтите и выполните «Закройте глаза» Напишите предложение Срисуйте рисунок	0-1 0-1 0-1
<b>Общий балл</b>	0-30

Концентрация внимания. Давали следующую инструкцию: «Отнимите от 100 семь, от того, что получится, ещё раз отнимите семь, и так сделайте несколько раз». Исследовали пять вычитаний (до результата «65»). За каждое правильное вычитание начисляли один балл. Пациент мог получить в данной пробе от 0 до 5 баллов.

Память. Просили больного вспомнить слова, которые заучивались в пункте 3. Каждое правильно названное слово оценивали в один балл.

Речь. Называние. Показывали карандаш и спрашивали: «Что это такое?», аналогично - часы. Каждый правильный ответ оценивали в один балл. Повторение фразы. Просили больного повторить следующую фразу: «Никаких если, и, или, но». Фразу произносили только один раз. Правильное повторение оценивали в один балл.

Трехэтапная команда. Устно давали команду, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. «Возьмите лист бумаги правой рукой, сложите его вдвое и положите на стол». Каждое правильное выполненное действие оценивали в один балл.

Чтение. Больному давали лист бумаги, на котором крупными буквами написано: «ЗАКРОЙТЕ ГЛАЗА». Предлагали следующую инструкцию: «Прочитайте вслух и сделайте то, что здесь написано». Больной получал один балл, если после правильного прочтения вслух действительно закрывал глаза.

Письмо. Просили пациента придумать и написать какое-нибудь предложение. Пациент получал 1 балл в том случае, если придуманное им предложение являлось осмысленным и правильным в грамматическом отношении.

Рисунок. Больному давали образец (два пересекающихся пятиугольника), который он должен был перерисовать на нелинованной бумаге. В том случае, если пациент перерисовывал обе фигуры, каждая из которых содержит 5 углов, линии пятиугольников соединены, и фигуры

действительно пересекаются, пациент получал 1 балл. Если хотя бы одно из условий не соблюдено (хотя бы в одной фигуре меньше или больше 5 углов, угловые линии не соединялись, фигуры не пересекаются) балл не начисляли.

Общий результат теста получали путем суммации результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

Оценка результата: 28 - 30 баллов - нет когнитивных нарушений; 24 - 27 баллов - предметные нарушения или синдром умеренных когнитивных расстройств; 20 - 23 балла - деменция легкой степени выраженности; 11 - 19 баллов - деменция умеренной степени выраженности; 0-10 баллов - тяжелая деменция.

Тест рисования часов. Пациенту на чистом листе нелинованной бумаги, карандашом предлагали нарисовать круглый циферблат часов, расставить на нем цифры и стрелками установить время тринадцать часов сорок пять минут (или четырнадцать часов сорок пять минут). Больной самостоятельно должен был нарисовать круг, поставить в правильные места все 12 чисел и нарисовать стрелки, указывающие на правильные позиции. Оценка задания производили количественно, по 10-балльной шкале.

Оценка десять баллов - норма. Нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время.

Девять баллов - незначительные неточности расположения стрелок.

Восемь баллов - более заметные ошибки в расположении стрелок (одна из стрелок отклоняется от заданного времени более чем на час).

Семь баллов - стрелки показывают совершенно неправильное время,

Шесть баллов - стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком).

Пять баллов - неправильное расположение чисел на циферблате, они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки) или расстояние между числами неодинаковое.

Четыре балла - утрачена целостность часов, часть чисел отсутствуют или расположена вне круга.

Три балла - числа и циферблат более не связаны друг с другом.

Два балла - деятельность больного показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно.

Один балл - больной не делает попыток выполнить инструкцию.

Результат теста 8 баллов и ниже по приведенной системе оценки свидетельствует о наличии у больного клинически значимых когнитивных нарушений.

### **2.2.3. Нейрорадиологическое исследование**

Основными методами прижизненной диагностики морфологических изменений головного мозга являются компьютерная (КТ) и магнитнорезонансная томография (МРТ) головного мозга. КТ и МРТ проводили на диагностическом центре ZARMED.

Компьютерную томографию производили на томографе «Somaton» ART- Siemens (Германия) и на спиральном компьютерном томографе III поколения General Electric Hi Speed Pro по стандартной методике. Толщина восстанавливаемого среза - 16 мм. Источник излучения - рентгеновская трубка теплоемкостью 1,75 МНУ.

Применяли стандартные укладки с проведением срезов параллельно орбито-меатальной линии при исследовании супратенториальных структур и под углом 10-15° к ней для субтенториальных отделов головного мозга. Последовательно изучали мягкие покровы головы, кости черепа, вещество мозга, эпидуральные, субдуральные, субарахноидальные пространства и желудочковую систему.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) производили с помощью аппарата SIGNA CONTOUR производства компании ART-Siemens (Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Для исследования применяли специальную «головную» катушку. Толщина срезов составляла 3-5 мм.

Выполняли следующий набор стандартных программ: FSE в T2-режиме (аксиальная плоскость), SE в T1-режиме (фронтальная плоскость), T2/PD - протонная плотность (в сагиттальной плоскости). При необходимости уточнения полученных данных выполняли дополнительные программы (Fast FLAIR и др.) индивидуально для каждого пациента.

Для визуализации сосудов головного мозга исследование выполняли в режимах 3D-TOF и PC с последующей визуальной оценкой размеров, формы сосудов в планарных изображениях и 3Э-реформатах по программе MIP.

#### **2.2.4. Ультразвуковая доплерография**

Для оценки церебральной гемодинамики производили ультразвуковое доплерографическое (УЗДГ) исследование магистральных артерий головы с помощью аппарата Acuson 128 XR-4 (США) линейным датчиком L7 с частотой излучения 10,0 и 7,0 МГц. Проводили комбинированное традиционное ультразвуковое исследование в В-режиме. При ультразвуковой визуализации оценивали положение, форму, размеры, степень извитости, толщину сосудов. Основное значение при ЦДК придавали направлению кровотока, интенсивности сигнала.

Кровоток в артериях оценивали по качественным аудиовизуальным и количественным характеристикам. К качественным характеристикам относили форму доплерограммы, соотношение ее элементов, направление кровотока, распределение частот в спектре, звуковые

характеристики сигнала. К количественным характеристикам относили непосредственно измеряемые параметры доплерограммы: систолическая частота максимальная, диастолическая частота максимальная, частота средняя за сердечный цикл, а также рассчитываемые на их основе различные индексы и коэффициенты: индекс циркуляторного сопротивления, индекс пульсации, показатель цереброваскулярной реактивности, коэффициент асимметрии. При исследовании общей сонной артерии оценивали наличие окклюзирующих процессов, извитости и стеноза.

### **2.2.5. Электроэнцефалография**

Запись биопотенциалов головного мозга проводили в специально оборудованной электрофизиологической лаборатории на 16-ти канальном электроэнцефалографе производства ГДР и 16-ти канальном аппарате фирмы Nicolet Biomedical по программе «Voyager Digital EEG-system» по стандартной методике. Использовали графитовые и металлические электроды, накладываемые по международной схеме «10-20» (Jasper H., 1940), принятой и опубликованной терминологическим комитетом Интернациональной федерации по электроэнцефалографии. Применяли монополярные отведения с использованием ипсилатеральной мочки уха в качестве референтного электрода и отведения по отношению к усредненному потенциалу, биполярные продольные отведения, коммутацию «цепочкой» [50].

Для осуществления контакта с кожей использовали медицинский гель. Больной находился в затемненной экранированной кабине в положении сидя в кресле с закрытыми глазами. Наряду с регистрацией фоновой активности, использовали также пробы на открывание и закрывание глаз, гипервентиляцию в течение 3-5 минут, пробу с задержкой дыхания, ритмическую фото- и фоностимуляцию с частотой от 5 до 30 и/с.

Обработку электроэнцефалограмм осуществляли визуально и с использованием компьютера, при этом оценивали частотный спектр ЭЭГ, амплитуду, форму потенциалов, синхронизацию ритмов, межполушарную асимметрию, наличие билатеральных вспышек гиперсинхронных ритмов и локализацию пароксизмальной активности.

Заключительным этапом анализа ЭЭГ являлась патофизиологическая интерпретация данных и заключение согласно рекомендациям Международной Федерации Общества электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии с использованием международной терминологии. Анализ и оценка ЭЭГ, а также интерпретация полученных данных осуществлялась с учетом анамнеза и результатов клинического обследования.

#### **2.2.6. Акустический когнитивный вызванный потенциал.**

Исследование акустического когнитивного вызванного потенциала (АКВП) или P300 проводили по стандартной методике «odd-ball парадигма». Для исследования использовали четырехканальный электромиограф фирмы MEDELEC «Sapphire premier».

Во время исследования пациент располагался в кресле с закрытыми глазами (иногда при выраженной синхронизации альфа-ритма исследование проводили при открытых глазах). Перед исследованием больному объясняли, какие тоны, подаваемые через наушники, необходимо сосчитать. Проводили тренировочное тестирование для проверки правильности счета значимых стимулов.

Применяли слуховую стимуляцию с наличием отдельных триггеров для запуска и усреднения редких (значимых) и частых (незначимых) стимулов.

Стимулы подавали на оба уха. Длительность стимула была 50 мс, интенсивность - 70-90 дБ в зависимости от остроты слуха пациента,

период между стимулами - 1 с. Частота тона для значимого стимула - 2000 Гц, вероятность 20-30%; для незначимого стимула частота тона - 1000 Гц, вероятность 70-80%. Возникновение в серии значимого и незначимого стимула псевдослучайно, и на каждые 5 незначимых появляются 1-2 значимых стимула.

Для регистрации биоэлектрического ответа использовали неполяризующиеся электроды. Кожу под электродами обрабатывали абразивным гелем для уменьшения сопротивления, накладывали электродный гель или токопроводящую пасту. Сопротивление под электродами составляло не более 5 кОм. Активные электроды - С3 и С4, референтные - М1, М2 или А1, А2, заземляющий электрод - Frz. Электроды фиксировали с помощью лейкопластыря.

Условия записи: чувствительность 20 мкВ/деление при регистрации, после усреднения - до 5 мкВ/деление. Частотная полоса 0,5 - 30 Гц. Эпоха анализа - 1000 мс. Число усреднений для значимых стимулов - 20 (или более).

Для воспроизводимости полученных результатов проводили суперпозицию двух отдельно выделенных серий. Подобные условия применяли при активном восприятии стимулов. Расчет основных пиков Р300 проводили автоматически по выставленным в ходе анализа маркерам. Производили измерение латентных периодов пиков N2, P3, межпикового интервала N2 - P3 в миллисекундах (мс), амплитуды комплекса N2/P3 в микровольтах (мкВ) как суммы амплитудных значений пика N2 и P3 от изолинии. Результаты исследования фиксировали на бумажном и электронном носителях. Основные параметры исследования и условия стимуляции автоматически отображались на бумажном носителе (рис. 1).

Учитывая факт влияния возраста на показатели Р300, нами были рассчитаны «возрастные» показатели латентных периодов пиков N2 и P3 с учетом среднего возраста по каждой группе. Для расчета была использована формула P. Anderer et al..

Для пика N2:

ЛП N2 - средний возраст по группе  $x 0,37+200$  мс.

Для пика P3:

ЛП P3 = средний возраст по группе  $x 0,93+300$  мс.

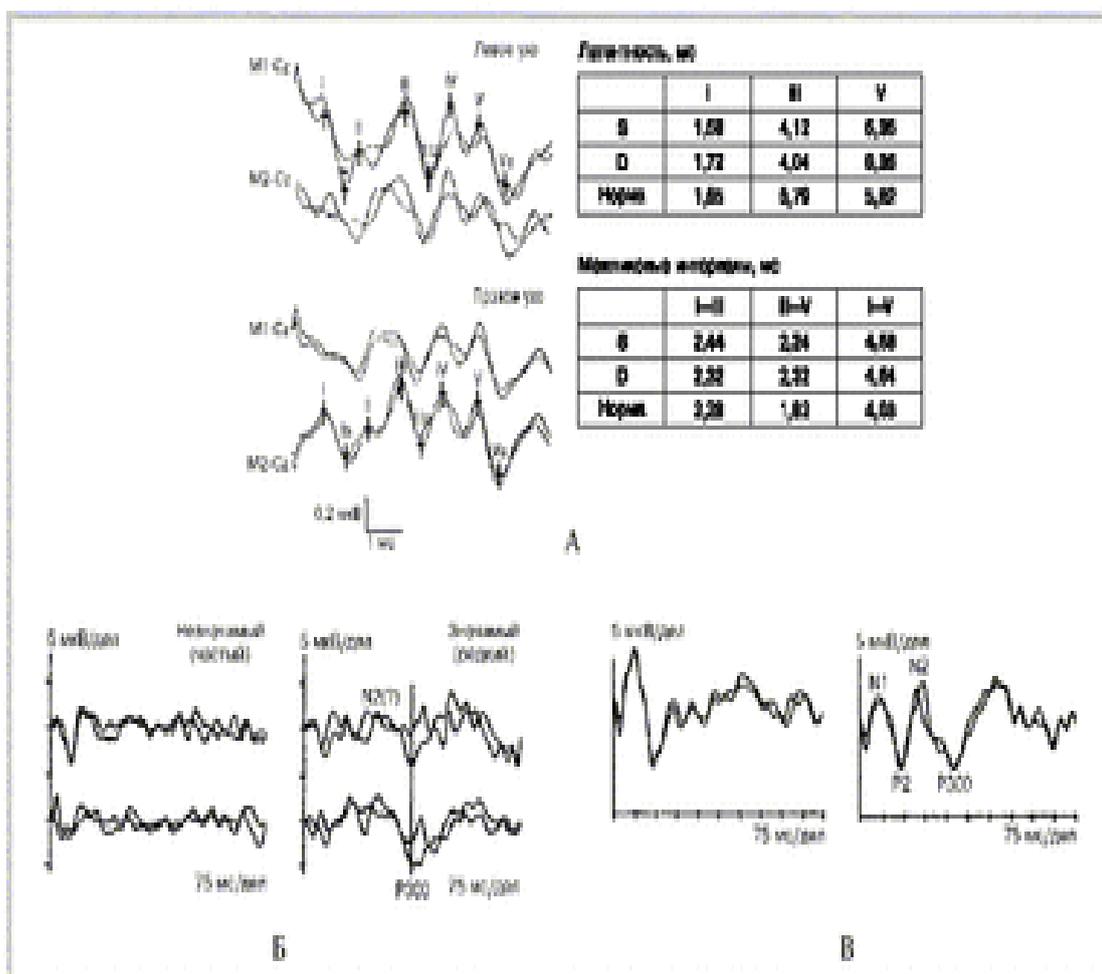


Рис. 1. Форма регистрации АКВП.

## **Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

### **3.1. Общие сведения о больных.**

В настоящем исследовании проводилась оценка когнитивных нарушений в зависимости от возраста больного и стадии дисциркуляторной энцефалопатии. С целью уточнения степени влияния возрастного фактора и цереброваскулярной патологии на развитие когнитивных нарушений и изменение акустического когнитивного вызванного потенциала все исследованные больные были разделены на группы в зависимости от возраста, а также наличия и степени выраженности ДЭ (табл. 2).

Пациенты среднего возраста (от 45 до 59 лет) составили две группы: группу 1-30 больных (средний возраст по группе равнялся 49,6 лет), у которых клинически и по данным дополнительных методов исследования не выявлялось признаков хронической ишемии мозга (дисциркуляторной энцефалопатии). Группа Г явилась, по сути, группой сравнения или контрольной группой. В группу II было включено 30 больных среднего возраста (от 45 до 59 лет), у которых клинически и по данным дополнительных методов исследования была диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия I-II стадии. Средний возраст этих больных был выше, чем в группе I, и составил 54,7 лет.

Во всех наблюдениях пациентов пожилого возраста (от 60 до 74 лет) имелись клинические и инструментальные подтверждения диагноза дисциркуляторной энцефалопатии. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от стадии ДЭ.

Больные находились на лечение в неврологическом отделении, а так же наблюдались амбулаторно в поликлинике по поводу ДЭ, последствий острых нарушений мозгового кровообращения, артериальной

гипертензии, ИБС, нарушений ритма сердца, остеохондроза позвоночника, полиневропатий и др. Часто у одного больного отмечалось сочетание нескольких неврологических и соматических заболеваний. Наиболее часто диагностировалась артериальная гипертензия (70,3% больных), мерцательная аритмия (35,6% больных), стенокардия (66,3% больных), атеросклероз экстракраниальных и интракраниальных артерий, аорты и коронарных артерий (81,7% больных), облитерирующий атеросклероз нижних конечностей (16,8% больных), сахарный диабет (23,8% больных).

В исследование не включались пациенты, у которых когнитивные нарушения могли быть обусловлены другой патологией ЦНС: последствиями перенесенной черепно-мозговой травмы, экзогенными интоксикациями (алкоголизм, профессиональные вредности), а также больные с грубыми неврологическими нарушениями (гемиплегией и афазией).

### **3.2. Неврологические нарушения у исследованных больных**

У пациентов I группы наблюдения при клиническом обследовании симптомов, характерных для ДЭ, выявлено не было. У всех остальных больных имелись неврологические симптомы, которые расценивались как проявления ДЭ. Данные о частоте встречаемости неврологических симптомов у исследованных больных с ДЭ, включенных во II, III, IV и V группы наблюдения, представлены в табл. 4.

Жалобы на головную боль предъявляли 40,8% больных. Головная боль носила давящий, распирающий характер, усиливалась после переутомления, эмоциональных или физических нагрузок. Большинство пациентов отмечали усиление головной боли при перемене погоды, атмосферного давления и солнечной активности. Часто головные боли носили характер головных болей напряжения.

Головокружение беспокоило 43,2% больных. Часто головокружение носило несистемный характер (ощущение головокружения «внутри головы»), могло возникать спонтанно или было связано с переменной положения тела. Реже возникали приступы системного головокружения. Чаще жалобы на головокружение различного характера отмечались у женщин.

Неврологическая симптоматика у исследованных больных была разнообразной и зависела от стадии дисциркуляторной энцефалопатии. Рассеянная неврологическая симптоматика отмечалась у 45,6% пациентов и характеризовалась симптомами центрального пареза лицевого и подъязычного нервов, слабостью конвергенции глазных яблок, нейросенсорной тугоухостью, одно- или двусторонним оживлением сухожильных рефлексов, снижением или выпадением брюшных и подошвенных рефлексов, наличием патологических стопных и кистевых рефлексов. Рефлекторный и легкий центральный гемипарез отмечался у 34,4% больных. Неустойчивость при ходьбе, одно- или двустороннее нарушение выполнения координаторных проб выявлялись у 32,8% больного. Проявления акинетико-ригидного синдрома в виде олигобрадикинезии, гипомии, повышения тонуса по пластическому типу наблюдалось у 4,0% больных. У 1,6% больных с ДЭ III ст. отмечались нарушения функции тазовых органов в виде периодического недержания мочи.

На нарушения памяти жаловались 60,8% больных с ДЭ и 49,0% всех исследованных. Жалобы на снижение памяти в среднем и пожилом возрасте с ДЭ I-II ст. носили, как правило, субъективный характер («забыл, куда положил»). При ДЭ III ст. во всех случаях снижение памяти было заметно для окружающих и родственников. У пациентов среднего возраста с ДЭ I-II ст. субъективные жалобы и объективные симптомы отмечались примерно с одинаковой частотой, при этом достаточно редкими и чаще

субъективными были жалобы на снижение памяти, не отмечалось экстрапирамидных нарушений и нарушений функций тазовых органов.

**Таблица 3**

**Частота встречаемости основных неврологических симптомов и синдромов в группах пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (%)**

<b>Группы наблюдения Неврологические симптомы</b>	<b>Средний возраст с ДЭ I-II ст.</b>	<b>Пожилой возраст с ДЭ I ст.</b>	<b>Пожилой возраст с ДЭ II ст.</b>	<b>Пожилой возраст с ДЭ III ст.</b>	<b>Всего</b>
<b>Головная боль</b>	43,3	40,0	40,0	40,0	40,8
<b>Головокружение</b>	36,6	46,7	37,1	53,3	43,2
<b>Рассеянная неврологическая симптоматика</b>	43,3	80,0	37,1	23,3	45,6
<b>Гемипарез</b>	33,3	3,3	48,6	50,0	34,4
<b>Координаторные нарушения</b>	46,6	3,3	25,7	56,7	32,8
<b>Экстрапирамидны е расстройства</b>	0	3,3	3,3	10	4,0
<b>Нарушения функции тазовых органов</b>	0	0	0	6,7	1,6
<b>Жалобы на снижение памяти</b>	33,3	46,7	74,3	86,7	60,8

В группах пациентов пожилого возраста с ДЭ субъективные жалобы на головную боль встречаются в каждой группе примерно одинаково часто. В группах пациентов пожилого возраста с ДЭ III ст. значительно увеличивается количество жалоб на головокружение. Обращает внимание то обстоятельство, что с утяжелением стадии ДЭ уменьшается количество пациентов с рассеянной неврологической симптоматикой и увеличивается число наблюдений с очаговыми неврологическими симптомами. Также можно отметить, что увеличение количества жалоб на снижение памяти в группах пожилых пациентов

коррелирует со стадией ДЭ. Нарастает пропорционально стадии ДЭ количество случаев атаксии, рефлекторного и легкого гемипареза, экстрапирамидных расстройств, нарушений функции тазовых органов.

Формирование групп больных среднего и пожилого возраста с ДЭ происходило в зависимости от стадии ДЭ. Пациенты среднего и пожилого возраста имели сходные неврологические симптомы, выраженность которых определяла стадию ДЭ.

ДЭ I стадии была диагностирована у 33,3% пациентов среднего возраста и 31,6% больных пожилого возраста. Клинически эта стадия характеризовалась наличием жалоб на головную боль, головокружение несистемного характера, шум в голове, снижение памяти, снижение внимания, нарушение сна, раздражительность, повышенную утомляемость. При клиническом обследовании эта группа больных отличалась проявлениями негрубо выраженной рассеянной неврологической симптоматики в виде слабости конвергенции глазных яблок с двух сторон, равномерного оживления сухожильных рефлексов, появления отдельных патологических рефлексов, легких двусторонних координаторных нарушений, эпизодов пошатывания при ходьбе, некоторой неустойчивости в позе Ромберга, церебрастенией.

ДЭ II стадии была выявлена у 16,7% больных среднего возраста и 36,8% больных пожилого возраста. Клинически отмечались жалобы на головную боль, головокружение, неустойчивость и пошатывание при ходьбе, бессонницу, раздражительность, снижение внимания, памяти, мотиваций и интереса. При неврологическом осмотре у всех пациентов выявлялись признаки пирамидной недостаточности с оживлением сухожильных рефлексов, наличием патологических симптомов, симптомов орального автоматизма, гемигипестезии на поверхностные виды, рефлекторного центрального гемипареза. Как правило, отмечались умеренно выраженные координаторные нарушения в виде неустойчивости в позе Ромберга, двусторонних нарушений при выполнении

координаторных проб, атаксии при ходьбе. Отмечались проявления акинетико-ригидного синдрома в виде олигобрадикинезии, гипомимии, вегетативных расстройств. У 14 пациентов этой группы в анамнезе отмечались острые нарушения мозгового кровообращения по типу ишемических инсультов или повторных транзиторных ишемических атак.

ДЭ III стадии выявлена у 31,6% пациентов пожилого возраста. У 8 пациентов этой группы отмечены ишемические однократные и у 4 - повторные инсульты с различными сроками давности, проявления субкортикальной ишемической артериосклеротической энцефалопатии.

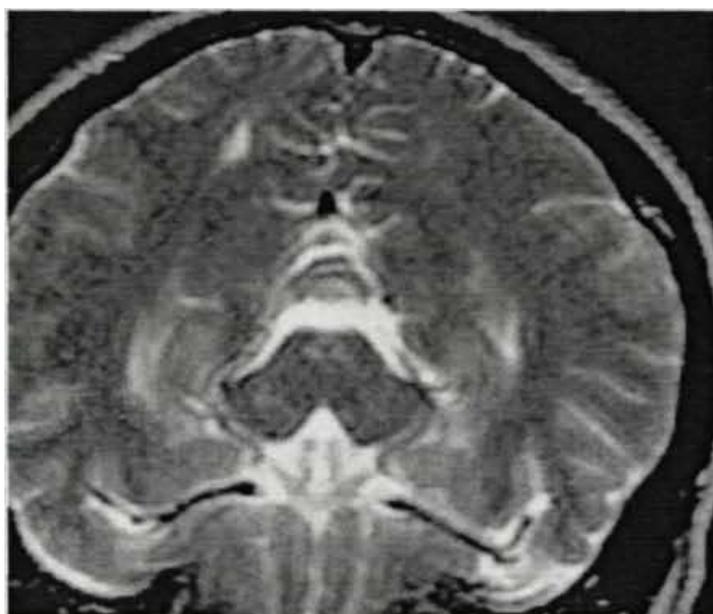
Все больные этой группы предъявляли жалобы на головную боль, шум в голове, головокружение, нарушение походки, неустойчивость при ходьбе, раздражительность, плаксивость, снижение памяти, фона настроения, бессонницу и общую слабость. При объективном исследовании выявлялись симптомы двусторонней пирамидной недостаточности, положительные рефлекс орального автоматизма, двусторонние координаторные нарушения, эмоциональная неустойчивость, мнестико-интеллектуальные расстройства, диссомнические проявления, нарушения контроля над функцией тазовых органов, проявление акинетико-ригидного синдрома различной степени выраженности.

### **3.3. Дополнительные методы исследования.**

#### **3.3.1. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга.**

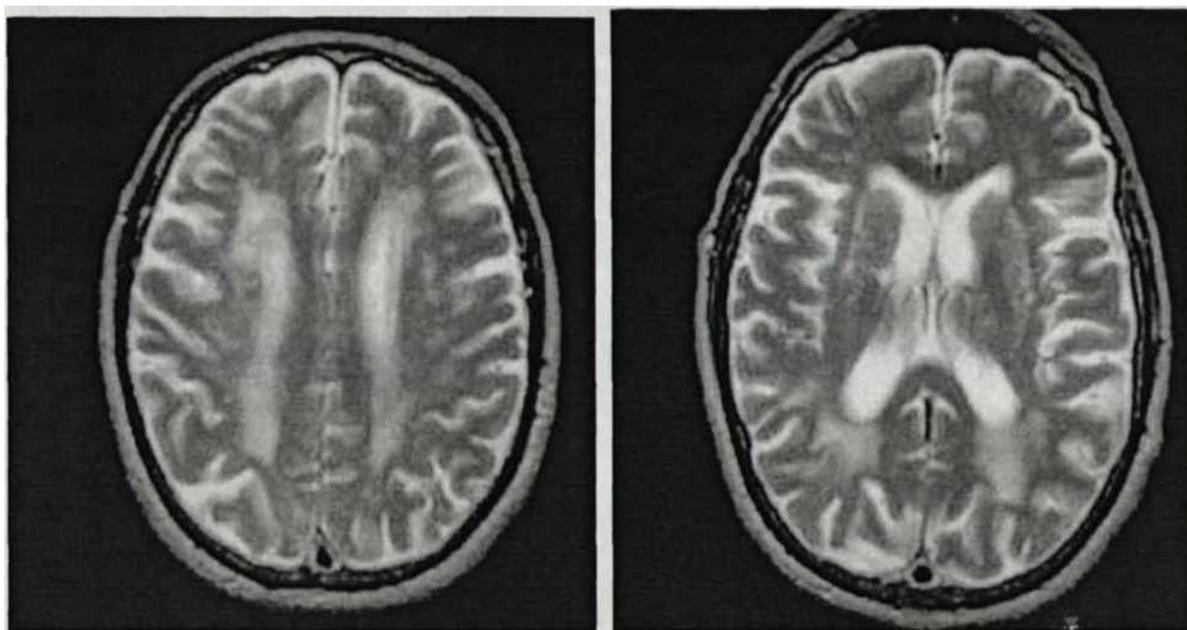
КТ и МРТ головного мозга произведены у 60,6% больных. Целью проводимого исследования было исключение объемного процесса, других активно текущих прогрессирующих заболеваний головного мозга, а также выявление признаков дисциркуляторной энцефалопатии.

У всех больных, относящихся к II-V группам, а также у 8 пациентов I группы на КТ и МРТ отмечены признаки нарушения микроциркуляции в виде множественных очагов пониженной интенсивности в T1 и повышенной в T2 режимах на МРТ и очагов пониженной плотности на КТ, локализующихся в подкорковых образованиях, семиовальном центре, стволе и других отделах мозга - расширение периваскулярных пространств (рис. 2).



**Рис. 2. МРТ больной К. В структуре серого и белого вещества гемисфер большого мозга и в проекции ножек мозга отмечаются участки повышенного уровня сигнала в T2-режиме и почти изоинтенсивного в T1 режиме, неправильно-овальной и линейной формы, размерами до 2 мм (расширенные периваскулярные пространства). Заключение: МР-признаки энцефалопатии вследствие нарушений микроциркуляции.**

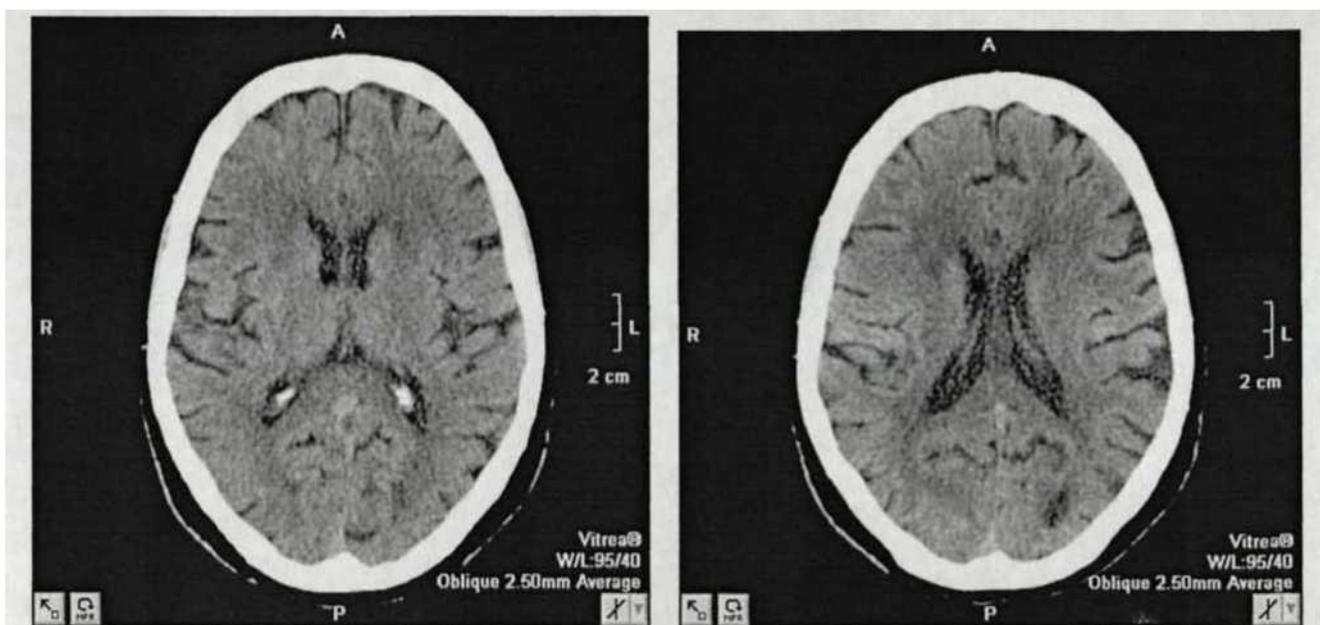
Более выраженные проявления дисциркуляторной энцефалопатии с изменениями белого вещества в виде лейкоареоза отмечены в 25,5% наблюдениях больных, относящихся к IV и V группам (рис. 3).



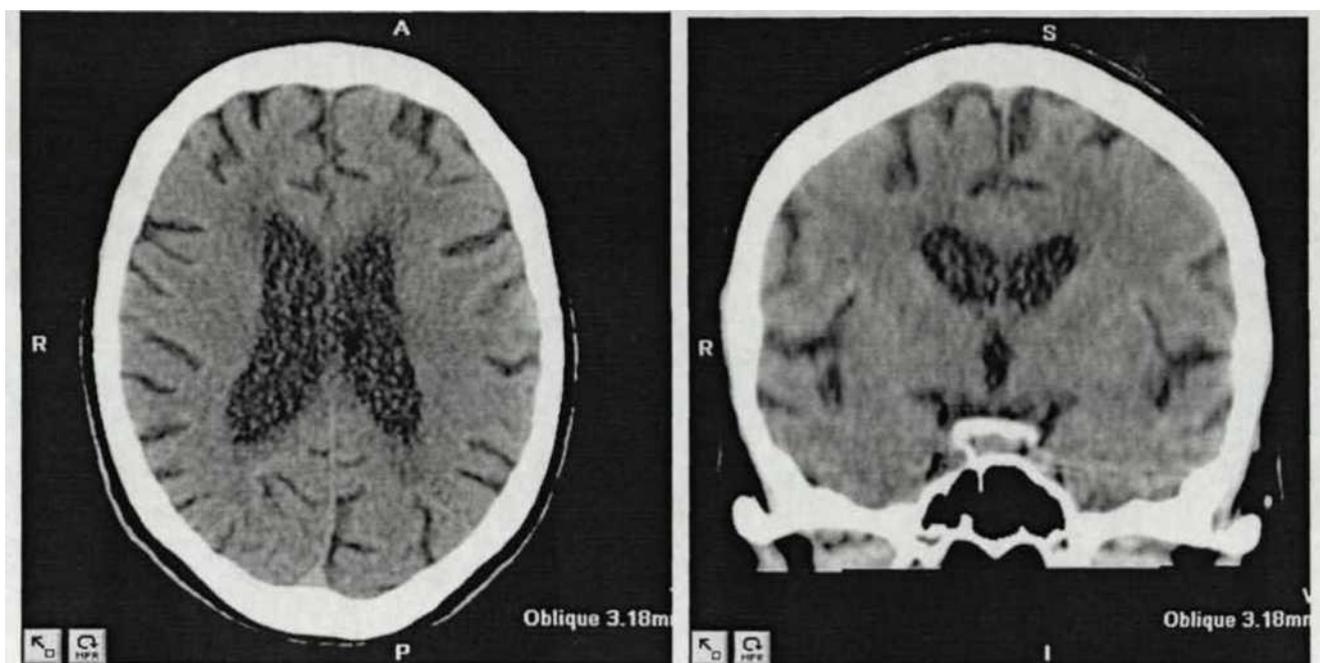
**Рис. 3. МРТ больного В. В структуре гемисфер большого мозга, в подкорковой области определяются множественные участки размерами от 2 до 6 мм, неправильно-овальной формы, с неровными контурами, повышенного уровня сигнала в T2-режиме и сниженного уровня сигнала в T1-режиме. Боковые желудочки расширены, перивентрикулярно задним рогам боковых желудочков визуализируются зоны лейкоареоза шириной до 9 мм. Заключение: Дисциркуляторная энцефалопатия.**

Последствия перенесенных ОНМК - ишемических инсультов и малых инсультов - выявлены в 16,0% наблюдениях. Все эти больные относились к V группе наблюдения (рис. 4).

Признаки церебрального атрофического процесса той или иной степени выраженности в виде симметричного расширения желудочковой системы и субарахноидальных пространств мозга, углубления борозд, расширения щелевидных пространств отмечены в 73,3% наблюдениях. Больные с выраженными проявлениями церебральной атрофии относились преимущественно к IV и V группам наблюдения, но можно было отметить небольшие и умеренные признаки церебральной атрофии у пациентов III и даже II группы (рис. 5).



**Рис. 4. КТ больного Ю. Выявляются последствия перенесенного ОНМК в виде зоны энцефаломалации с формированием ликворной кисты в левой затылочной области.**



**Рис. 5. КТ больного И. Боковые и третий желудочки расширены. Конвекциальные субарахноидальные пространства диффузно расширены, борозды мозга углублены. Заключение: Дисциркуляторная энцефалопатия, умеренно выраженная церебральная атрофия.**

У исследованных больных не выявлялось объемных образований, смещений срединных структур и деформаций желудочковой системы головного мозга, отсутствовали изменения, характерные для воспалительных и демиелинизирующих заболеваний. При выполнении КТ и МРТ в сосудистом режиме (25,5% наблюдения) артериальных аневризм, артериовенозных мальформаций не отмечено. Признаки атеросклеротических изменений сосудов головного мозга отмечены у 14 больных.

### **3.3.2. Ультразвуковая доплерография.**

УЗДГ произведены у 33,5% наблюдаемых больных. Извитость общей сонной артерии (ОСА) отмечена у 34% больных основной группы. Извитость ОСА встречалась у больных всех трех стадий ДЭ. Извитость позвоночной артерии (ПА) отмечена у 26% больных. Атеросклеротические изменения ОСА отмечены у 27,7% больного. Отмечали уплотнение стенки артерии, наличие атеросклеротических бляшек, разрыхление и утолщение интимы сосуда. Показатель величины комплекса интима/медиа (КИМ) колебался от 0,5 до 2,7 мм, составляя в среднем  $1,31 \pm 0,03$  мм. Полной окклюзии ОСА в наших наблюдениях не отмечено.

Линейная скорость кровотока по ОСА у больных II-V групп составила в среднем 26,9 см/с без достоверного отличия от больных I группы ( $p > 0,05$ ). Показатель скорости линейного кровотока по ПА составил в среднем 21,4 мм/с, также без достоверной разницы в группах наблюдения ( $p > 0,05$ ). Объемная скорость кровотока по ПА у больных различных групп также достоверно не различалась.

### 3.3.3. Электроэнцефалография.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) проведена у 52,3% исследованного больного. В 15 наблюдениях исследование осуществлялось в динамике. Показаниями к ЭЭГ служило наличие у больного каких-либо пароксизмальных состояний в анамнезе, тех или иных характерологических особенностей и др.

Оценка полученных электроэнцефалограмм производилась по Жирмунской. I тип ЭЭГ (ритмичная кривая) выявлен у 27,2% больных. Он характеризовался ритмичной активностью с хорошо или умеренно выраженными зональными различиями. В передних отделах регистрировался бета-ритм частотой от 18-20 до 30 кол/с, амплитудой от 5 до 15-20 мкВ. В задних отделах отмечался альфа-ритм частотой 9-12 кол/с, амплитудой от 35 до 70 мкВ. Нерегулярность альфа-ритма по форме, частоте и амплитуде отмечалась у 14 больных этой группы. Также можно было отметить повышение индекса медленной активности: тета- и дельта-волны амплитудой от 10 до 40 мкВ регистрировались преимущественно в отведениях от передних отделов полушарий, достигая 40-50% записи, что наблюдалось у 11 больных. Выраженной межполушарной асимметрии и пароксизмальной активности в этой группе не отмечалось. Гипервентиляция вызывала слабо и умеренно выраженную реакцию синхронизации.

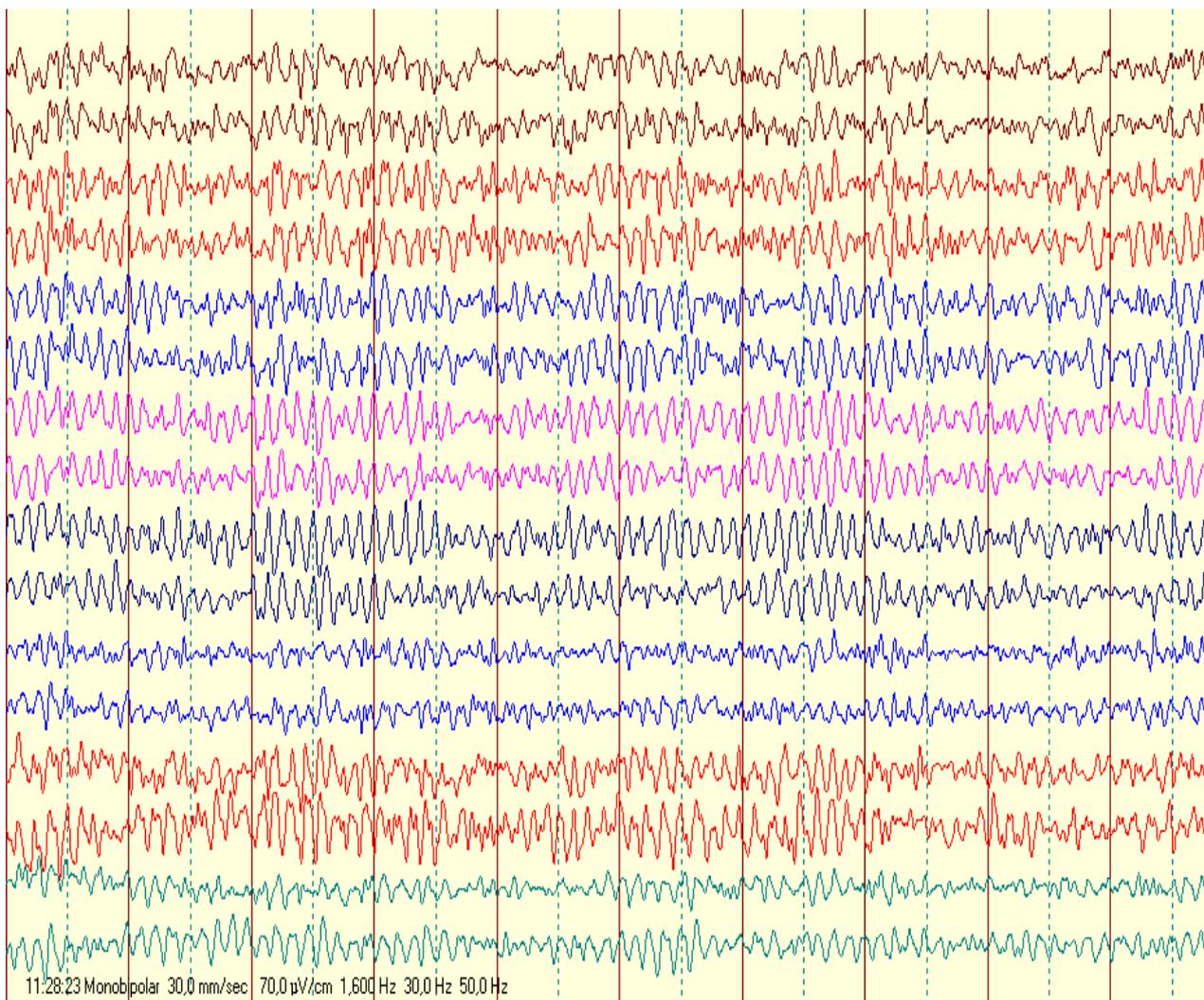
Гиперсинхронная или ЭЭГ II типа выявлена у 8 (9,9%) больных. В этой группе наблюдений отмечалась сглаженность зонального рисунка, распространение альфа-активности на передние отделы полушарий большого мозга. Реакция на открывание глаз была слабо выраженной. Гипервентиляция существенных изменений электроэнцефалографической картины не вызывала. Амплитуда альфа-ритма у 3 больных была в диапазоне 50-70 мкВ, у 1 - более 70 мкВ, а у 4 - не превышала 40-50 мкВ.

III тип ЭЭГ (десинхронный) выявлен у 18,5% больных. По всем отведениям доминировал низкоамплитудный высокочастотный бета-ритм, на который наслаивалась полиморфная медленная низкоамплитудная (не превышающая фоновую) активность. Отмечались сглаженностью зонального рисунка, отсутствие реакции на открывание глаз и гипервентиляцию.

ЭЭГ IV типа (дезорганизованная) регистрировалась у 38,3% больного. Отмечалась средне- и низкочастотная дизритмия колебаний с амплитудой от 20 до 50-60 мкВ. Наблюдалось повышение индекса медленноволновой активности тета- и дельта-диапазона, амплитуда которых могла достигать 70-80 мкВ. При гипервентиляции у 11 больных отмечалась реакция синхронизации с повышением амплитуды колебаний и некоторым замедлением ритмики, в 20 наблюдениях характер электроэнцефалограммы существенно не изменялся. На фоне изменений, характерных для IV типа ЭЭГ, межполушарной асимметрии также выявить не удавалось.

ЭЭГ V типа (грубо нарушенная) регистрировалась у 5 исследованных больных. Отмечалась высокоамплитудная дизритмичная активность с преобладанием колебаний тета- и дельта-диапазона. На этом фоне у 3 больных можно было наблюдать преобладание изменений по индексу медленных волн и амплитуде в отведениях от одного полушария. Пароксизмальной активности ни в одном случае не зарегистрировано (рис. 6).

Таким образом, у большинства больных изменения на ЭЭГ носили диффузный двусторонний характер. Выраженной очаговой патологии на ЭЭГ исследованных больных отмечено не было, межполушарная асимметрия регистрировалась лишь в 3,7% наблюдений. Четкой взаимосвязи изменений на ЭЭГ со стадией ДЭ и степенью выраженности когнитивных нарушений у исследованных больных выявлено не было.



**Рис. 6. ЭЭГ больного Ш. V тип ЭЭГ. Регистрируется дизритмия колебаний с амплитудой, достигающей 80-100 мкВ, с некоторым преобладанием по выраженности медленных волн в отведениях от правого полушария.**

У исследованных больных всех групп, за исключением первой, имелись неврологические симптомы, которые расценивались как проявления ДЭ. ДЭ I стадии была диагностирована у 33,3% больных среднего возраста и 31,6% больных пожилого возраста. ДЭ II стадии была выявлена у 16,7% пациентов среднего возраста и 36,8% больных пожилого возраста. ДЭ III стадии выявлена у 31,6% пациентов пожилого возраста. На нарушения памяти жаловались (60,8% больных с ДЭ и 49,0% всех

исследованных). Во всех группах пациентов пожилого возраста с ДЭ отмечались жалобы на головную боль примерно одинаково часто. В группах пациентов пожилого возраста с ДЭ III ст. значительно увеличивалось количество жалоб на головокружение.

При исследовании неврологического статуса обращало внимание то обстоятельство, что с утяжелением стадии ДЭ уменьшается количество пациентов с рассеянной неврологической симптоматикой и увеличивалось число наблюдений с очаговыми неврологическими симптомами. Также можно было отметить, что увеличение количества жалоб на снижение памяти в группах пожилых пациентов коррелировало со стадией ДЭ. Нарастало пропорционально стадии ДЭ количество случаев атаксии, рефлекторного гемипареза, экстрамирамидных расстройств, нарушений функции тазовых органов др.

КТ и МРТ головного мозга, проведенная у пациентов среднего и пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией, выявляла зоны энцефаломалации в различных отделах мозга, чаще субкортикально и (или) в зоне базальных ганглиев, углубление борозд коры головного мозга, расширение желудочковой системы, иногда асимметричное. Выраженность изменений на КТ и МРТ коррелировала со стадией ДЭ.

УЗДГ выявляли атеросклеротическое поражение сосудов брахиоцефального ствола различной степени выраженности. Электроэнцефалографические изменения у большинства больных носили двусторонний диффузный характер и отражали неспецифические изменения биоэлектрической активности головного мозга.

## **Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ИССЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**

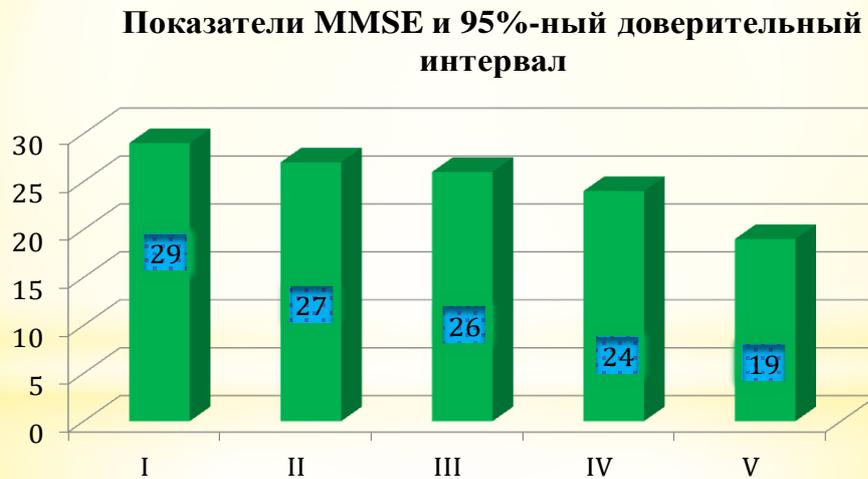
Нейропсихологическое исследование проводилось с применением скрининговых методов - краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС или MMSE) и теста рисования часов, которые осуществлялись у всех 100 больных, вошедших в исследование.

### **4.1. Результаты краткой шкалы оценки психического статуса.**

При анализе результатов MMSE в каждой группе больных производился подсчет среднего показателя, который округлялся до целого балла, и определялся 95% доверительный интервал средних значений по группам.

В группе пациентов среднего возраста без ДЭ когнитивные нарушения отсутствовали. В группе среднего возраста с ДЭ I-II стадии и группе пожилых пациентов с ДЭ I стадии выявлялись умеренные когнитивные нарушения. В группе пациентов пожилого возраста с ДЭ II ст. отмечены нарушения, соответствующие деменции легкой степени, а в группе пожилых с ДЭ III стадии - деменции умеренной степени выраженности. Полученные результаты согласуются с данными В.И. Бугровой и соавт. (2006) о том, что при дисциркуляторной энцефалопатии умеренные когнитивные нарушения предшествуют развитию деменции. Показатели MMSE по группам в баллах и 95% - ный доверительный интервал наглядно представлены на рис. 7.

## Показатели краткой оценки психического статуса (MMSE) по группам в баллах и 95%-ный доверительный интервал



**Рис. 7. Показатели краткой оценки психического статуса (MMSE) по группам в баллах и 95%-ный доверительный интервал**

Сравнение показателей MMSE в группах пациентов среднего возраста без ДЭ и с ДЭ показывает достоверное снижение балла MMSE в группе с наличием ДЭ. Различия в группах пожилых с ДЭ I стадии и II стадии находятся в пределах доверительного интервала, а между группами с ДЭ II ст. и ДЭ III ст. - достоверно превышают 95% доверительный интервал.

Снижение балла MMSE в группе пациентов среднего возраста с ДЭ до 27 баллов и в группе пациентов пожилого возраста с ДЭ I стадии до 26 баллов соответствует умеренным когнитивным расстройствам и отражает «органический» характер имеющихся когнитивных нарушений. Отмечается увеличение разброса доверительного интервала средних значений MMSE по группам пропорционально увеличению степени тяжести ДЭ среди пациентов пожилого возраста. Это отражает различную

степень выраженности когнитивных нарушений в соответствующих группах пациентов пожилого возраста.

#### 4.2. Тест рисования часов.

Тест рисования часов проведен у всех больных. На рис. 10 представлены некоторые примеры выполнения теста рисования часов и их оценка.

Согласно полученным результатам, наибольшую балльную оценку тест рисования часов имел в группе пациентов среднего возраста без ДЭ - 9,2 балла. Уменьшение среднего значения теста в группе среднего возраста с ДЭ до 7,8 баллов превышает доверительный интервал значений при сравнении этих групп. Различий в значениях теста в группах пациентов пожилого возраста с ДЭ I и II ст. получено не было (6,5 и 6,4 балла, соответственно). Сравнение этих групп с V группой показывает снижение балла в группе пациентов пожилого возраста с ДЭ III ст., незначительно выходящее за пределы доверительного интервала - 4,9 балла.

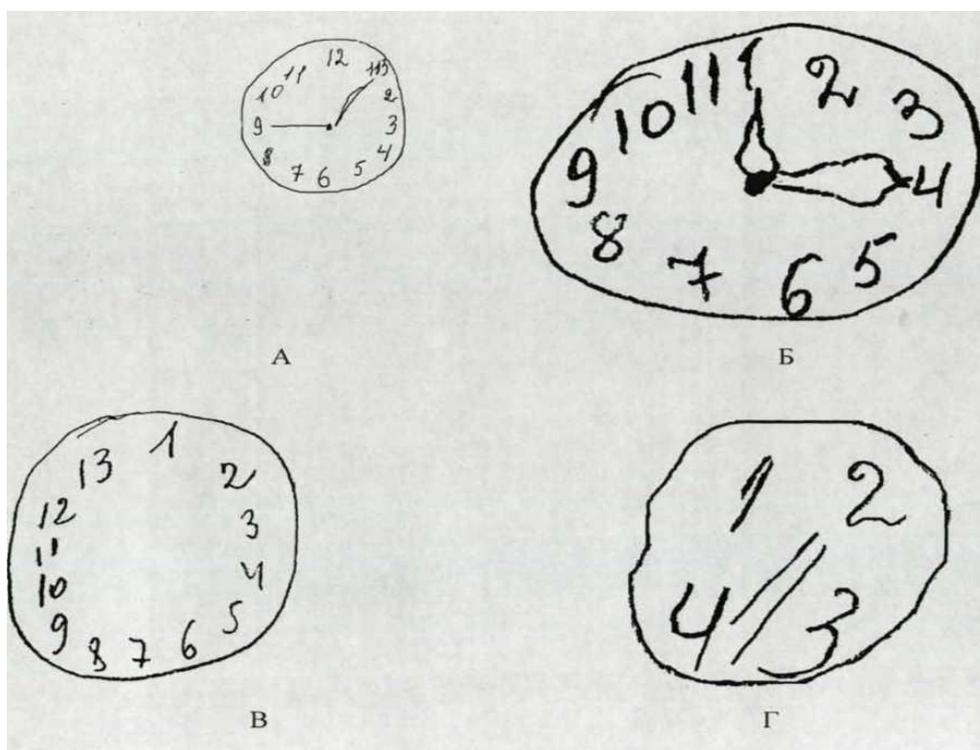


Рис. 8. Примеры выполнения теста рисования часов и их оценка: А) 8 баллов; Б) 7 баллов; В) 6 баллов; Г) 4 балла.

Таким образом, тест рисования часов в нашем исследовании оказался наиболее показательным в группе больных среднего возраста с ДЭ I-II ст. и в группе пациентов пожилого возраста с ДЭ III ст.

Данные MMSE и теста рисования часов имеют идентичную динамику изменений показателей, как видно на рис.9. Отмечаются различия при сравнении групп пациентов среднего возраста без ДЭ и с ДЭ, и отсутствуют значимые различия между группами пожилых больных с ДЭ I и II стадий и значимые различия при сравнении этих групп с группой пожилых с ДЭ III ст.



**Рис. 9. Корреляции показателей теста рисования часов и краткой шкалы оценки психического статуса у обследованных пациентов по группам.**

Таким образом, ДЭ как в среднем, так и в пожилом возрасте вызывает развитие когнитивных нарушений. Особенно важно учитывать это обстоятельство у пациентов среднего возраста с ДЭ, так как

выявляемые у них умеренные когнитивные нарушения могут быть предиктором развития деменции в будущем.

В практической деятельности на обычном неврологическом приеме исследование когнитивных нарушений, как правило, не проводится, или возникают существенные затруднения в определении их степени, особенно при отсутствии возможности проведения консультации медицинского психолога. Это приводит к тому, что в ряде случаев ориентировка только на неврологические симптомы не позволяет достаточно точно определиться со стадией ДЭ у больного. Выявление в структуре неврологических симптомов когнитивных нарушений с помощью проведения тестов позволяет поставить синдромологический диагноз, определить наличие когнитивных расстройств и определить степень их выраженности. Включение КР в симптомокомплекс имеющихся неврологических нарушений позволяет более точно определить стадию ДЭ. Объективизировать КР и подтвердить их «органический» характер помогает исследование акустического когнитивного вызванного потенциала.

В качестве примеров приводятся следующие клинические наблюдения.

*Наблюдение 1.* Больной В-в Н.В., 1960 года рождения (на момент обследования - 48 лет), русский. Поступил в неврологическое отделение с жалобами на головные боли диффузного характера, усиливающиеся после физических и эмоциональных нагрузок, не сопровождающиеся тошнотой и рвотой. Беспокоит постоянное повышение артериального давления (систолическое 160-180 мм рт.ст., диастолическое 90-110 мм рт.ст.). Кроме того, беспокоит раздражительность, нарушение сна (трудности засыпания, частые пробуждения среди ночи), трудности сосредоточиться, забывчивость.

История заболевания. Около 15 лет беспокоит повышение артериального давления. В течение последних 10-12 лет нерегулярно

принимал гипотензивные средства, периодически проходил лечение в кардиологическом отделении. Последние 6-8 лет, несмотря на проводимую гипотензивную терапию, артериальное давление сохраняется повышенным в пределах 160-180 и 100-110 мм рт.ст.

История жизни. Перенес аппендэктомию в возрасте 23 лет, страдает хроническим бронхитом. Служил в армии. Образование среднее, работает трактористом. Не курит, алкоголь употребляет умеренно. Материально-бытовые условия удовлетворительные. Женат, имеет двоих детей. Отец страдал артериальной гипертензией, умер от повторного ишемического инсульта в возрасте 68 лет.

Данные объективного исследования. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, положение активное. Рост 170 см, вес 94 кг. Повышенного питания, телосложение гиперстеническое. Кожные покровы обычной окраски, сухие. Отеков нет. Со стороны органов грудной и брюшной полости патологических изменений не выявлено. Артериальное давление 160 и 100 мм рт.ст. Пульс ритмичный, 72 удара в 1 минуту.

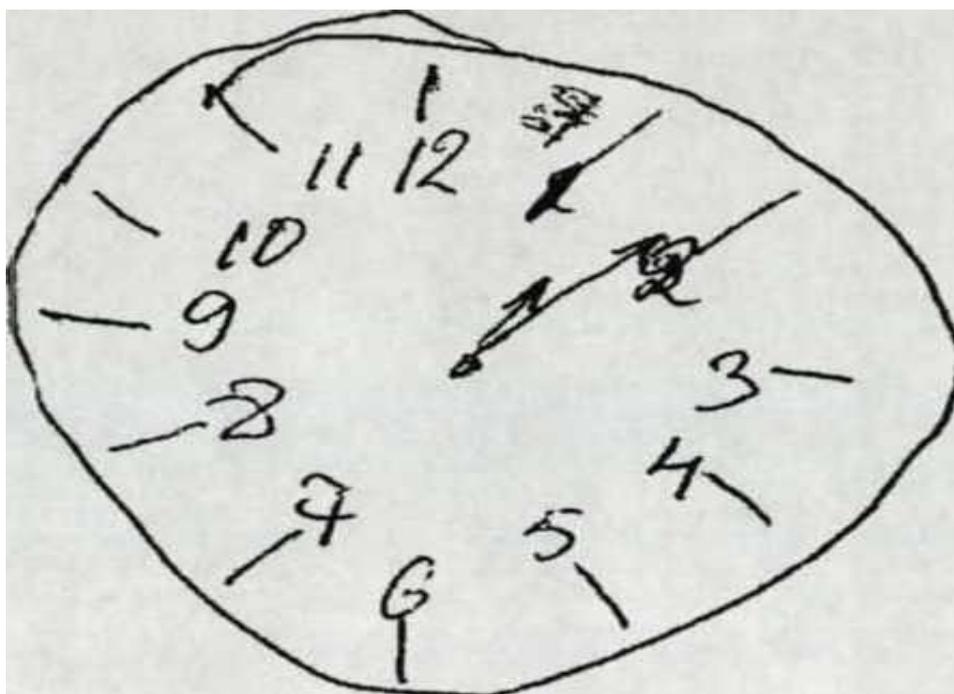
В неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов не выявлено. Со стороны черепных нервов отмечается легкий центральный парез лицевого и подъязычного нервов справа. Мышечный тонус не изменен. Парезов нет. Сухожильные рефлексы равномерно оживлены, положительны хоботковый и ладонно-подбородочный рефлексы с обеих сторон. Патологических стопных рефлексов нет. Чувствительность не нарушена. Координаторных нарушений не выявлено.

Больной ориентирован в месте и времени, хорошо вступает в контакт. Правша. Интеллект сохранен. Зрительный, кинестетический, слуховой гнозис не нарушены, речь не изменена. Отмечается некоторая замедленность в выполнении заданий.

Данные дополнительных методов исследования. Лабораторные анализы - без особенностей. На ЭКГ - горизонтальное положение

электрической оси сердца, признаки гипертрофии левого желудочка. На глазном дне - гипертоническая ангиопатия сетчатки.

Краткая шкала оценки психического статуса - 27 баллов (умеренные когнитивные нарушения). Тест рисования часов (необходимо нарисовать циферблат, расставить на нем цифры и стрелками показать время 13 часов 45 минут) - 7 баллов (рис. 10).



**Рис. 10. Тест рисования часов больного В., 48 лет. Оценка - 7 баллов.**

Исследование акустического когнитивного вызванного потенциала (P300): основные пики получены полностью. Межполушарной асимметрии не выявлено. Отмечается увеличение латентного периода пика N2 до 256 мс (возрастная норма - 218 мс) и пика P3 до 371 мс (возрастная норма - 347 мс), что превышает возрастную норму. Заключение: нарушены процессы опознания, дифференцировки и анализа информации.

*Диагноз:* Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии. Синдром умеренных когнитивных расстройств. Артериальная гипертензия II стадии, высокой степени риска.

Таким образом, неврологический осмотр не выявил значительных нарушений у данного пациента. С помощью скрининговых нейропсихологических тестов и АКВП был диагностирован синдром умеренных когнитивных расстройств, что позволило диагностировать II стадию ДЭ. Впоследствии этому больному была произведена МРТ головного мозга, подтвердившая диагноз дисциркуляторной энцефалопатии.

*Наблюдение 2.* Больная Иноятова М., 1965 года рождения (на момент обследования - 49 лет). Поступила в неврологическое отделение с жалобами на периодические головные боли, головокружение, повышение артериального давления. Жалоб на снижение памяти не предъявляла.

История заболевания. Около 5 лет отмечает повышение артериального давления до 140-150 и 90-100 мм рт.ст. На этом фоне беспокоят головные боли, головокружение иногда неустойчивость при ходьбе. Гипотензивные препараты принимает только в случае повышения артериального давления. В неврологическое отделение госпитализирована в связи с развитием гипертонического криза.

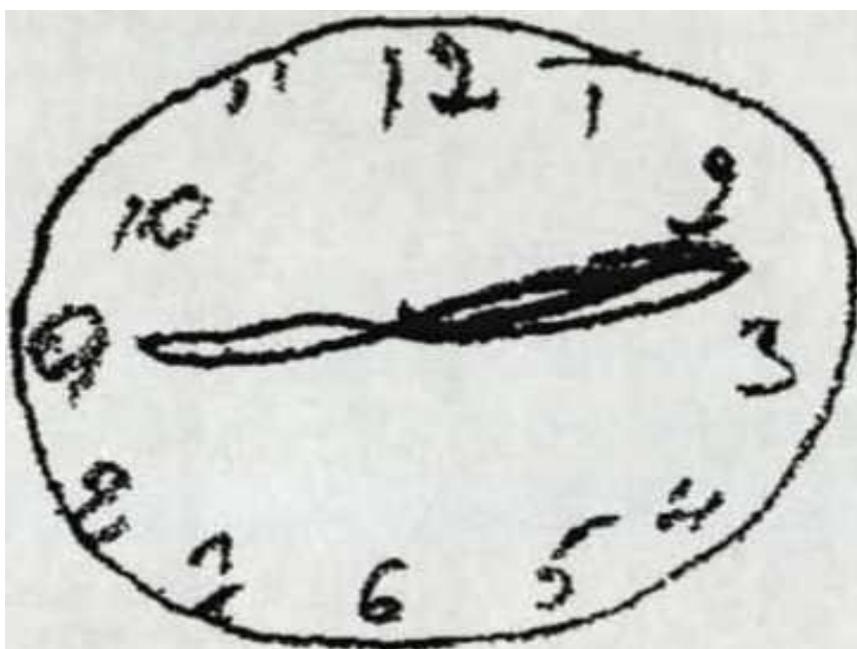
Соматический статус: общее состояние удовлетворительное, телосложение правильное, удовлетворительного питания. Рост 168 см, вес 71,5 кг. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Границы сердца расширены влево. Число сердечных сокращений 76 в 1 минуту, артериальное давление 140 и 90 мм рт.ст. Других изменений в соматическом статусе не обнаружено.

Неврологический статус: сознание ясное. Контактна, правильно ориентирована в месте, времени и собственной личности. Общемозговых симптомов и менингеальных знаков нет. Со стороны черепно-мозговых нервов отмечается легкая асимметрия носогубных складок. Мышечная сила во всех мышечных группах 5 баллов, мышечный тонус не нарушен.

Сухожильные рефлексы равномерно оживлены, патологических рефлексов не выявлено. Координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчива, походка не нарушена. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. Лабораторные показатели в норме. На ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка.

КТ головного мозга: в структуре серого и белого вещества гемисфер большого мозга и в проекции ножек мозга отмечаются участки повышенного уровня сигнала в T2-режиме и почти изоинтенсивного в T1 режиме, неправильно-овальной и линейной формы, размерами до 2 мм (расширенные периваскулярные пространства). Заключение: МРТ-признаки энцефалопатии вследствие нарушений микроциркуляции (рис. 3).

Краткая шкала оценки психического статуса - 26 баллов (умеренные когнитивные расстройства). Тест рисования часов - 9 баллов (рис. 11).



**Рис. 11. Тест рисования часов больной И., 49 лет. Оценка - 9 баллов.**

Исследование акустического когнитивного потенциала (P300). Основные пики АКВП получены полностью. Межполушарной асимметрии

латентных периодов пиков N2, P3 не получено. Отмечается 20% межполушарная асимметрия по амплитуде комплекса N2/P3 (большая амплитуда справа).

Латентный период пиков N2 и P3 превышает возрастную норму на 23 мс и 29 мс, соответственно. Заключение: нарушены, в основном, процессы анализа информации (оперативная память) при сохранности процессов дифференцировки.

*Диагноз:* Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии, синдром умеренных когнитивных нарушений. Артериальная гипертензия. Подобный пример показывает достаточно высокую информативность метода АКВП и КОШПС в диагностике когнитивных нарушений при отсутствии изменений в неврологическом статусе. Кроме того, можно считать эту пациентку угрожаемой в отношении развития деменции, что необходимо учитывать в дальнейшем ведении больной.

*Наблюдение 3.* Больной Х-ов У.Х., 1948 г. рождения (на момент обследования - 65 лет) поступил в неврологическое отделение с жалобами на нарушение походки, пошатывание при ходьбе, периодическое недержание мочи, иногда кала. По словам жены, у пациента отмечается резкое снижение памяти, затруднения в самообслуживании.

Болен приблизительно 5 лет, когда стал отмечать неустойчивость при ходьбе и прогрессирующее нарушение походки. В течение последнего года нарушения ходьбы усилились так, что требовалась помощь родственников при передвижении. Появились эпизоды недержания мочи, кала. Снизилась память на текущие события. Стал испытывать затруднения в бытовом плане.

История жизни. Перенес операцию резекции желудка по поводу язвенной болезни в 38 лет, страдает хроническим бронхитом, аденомой простаты. Эпизодически отмечаются подъемы артериального давления до 160/100 мм рт. ст. Образование неполное среднее. Служил в армии, имеет 2 взрослых детей. Курит более 40 лет, алкоголь не употребляет.

Данные объективного исследования. Пониженного питания. Кожные покровы бледные, на коже живота по средней линии послеоперационный рубец. Число дыханий 16 в 1 минуту. В легких везикулярное дыхание, сухие хрипы. Тоны сердца глухие, ритм правильный. ЧСС 84 в 1 минуту. Артериальное давление 130 и 80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Неврологический статус. Сознание ясное. Менингеальных симптомов нет. Со стороны черепных нервов отмечается слабость конвергенции глазных яблок, центральный парез XII пары слева. Мышечная сила во всех группах 5 баллов. Мышечный тонус повышен по пирамидному типу с большей выраженностью в ногах. Сухожильные рефлексы высокие, преобладают слева. Патологические двусторонние рефлексы Бабинского, ладонно-подбородочный и хоботковый рефлексы, эпизодически насильственный плач. Координаторные пробы выполняет с интенцией, грубее выраженной в ногах. Затруднен самостоятельный подъем с постели. Походка с широко расставленными ногами, атактическая. При ходьбе нуждается в поддержке. Нарушения чувствительности по полиневритическому типу в ногах с уровня средней трети голени.

Речь не нарушена. Пациент дезориентирован во времени. Затруднено выполнение сложных многоэтапных команд. Увеличено время выполнения заданий, часто выполняет инструкции лишь после многократных повторений.

Краткая шкала оценки психического статуса - 18 баллов что соответствует деменции умеренной степени выраженности. Тест рисования часов - 5 баллов (рис. 12).



**Рис. 12. Тест рисования часов больного X., 65 лет. Оценка - 5 баллов.**

Данные дополнительных методов исследования. Лабораторные показатели в пределах нормы. Окулист: атеросклеротические изменения с гипертензией сосудов сетчатки. Частичная атрофия зрительного нерва слева.

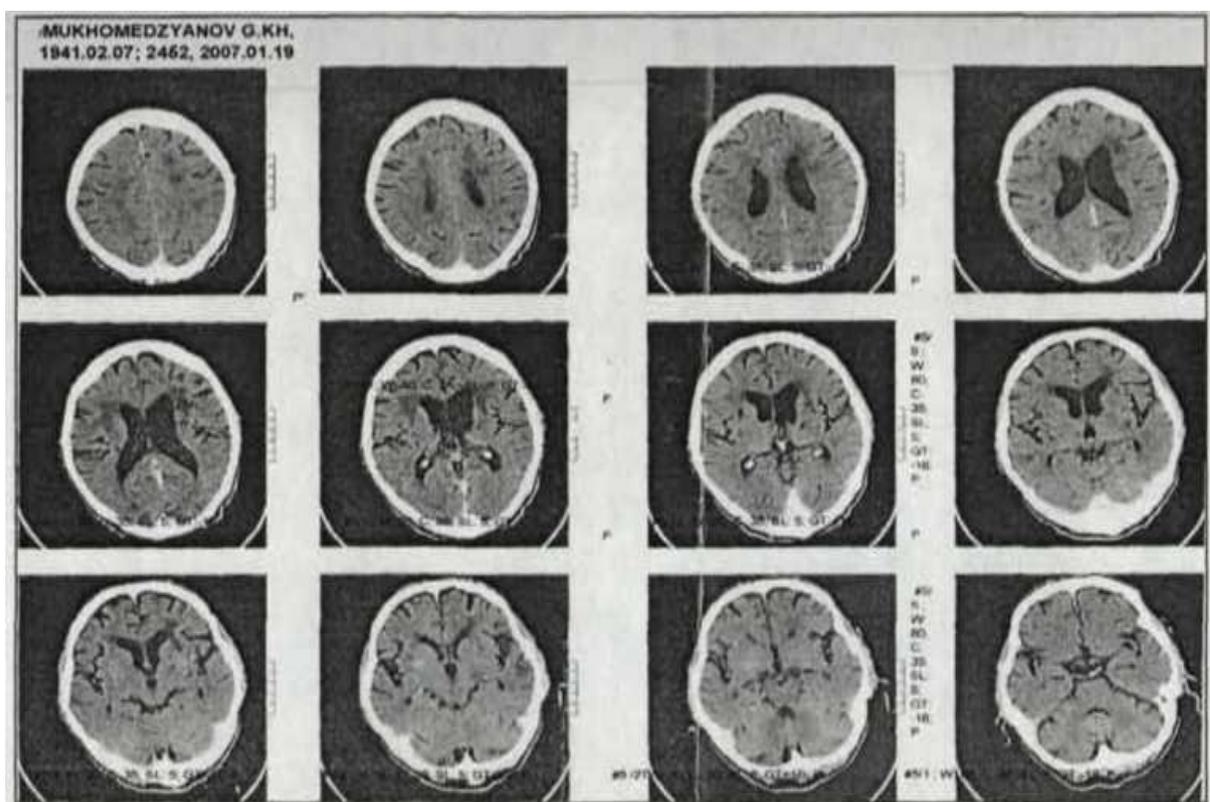
ЦДК брахиоцефальных артерий: стеноз левой общей сонной артерии в нижней трети более 50% за счет гетерогенных пристеночных тромботических масс. Кровоток по левой общей сонной артерии снижен, по внутренней сонной артерии ретрограден. В бассейне правой общей сонной артерии кровоток атеросклеротического типа, достаточен. Позвоночные артерии не лоцируются.

МРТ головного мозга: субкортикальная атеросклеротическая энцефалопатия (болезнь Бинсвангера). Внутренняя асимметричная гидроцефалия (рис. 13).

Акустический когнитивный потенциал (P300). Основные пики получены полностью. Отмечается увеличение латентных периодов пиков N2 и P3 превышающие возрастные нормативные показатели на 73 мс и 130 мс соответственно. Значительно увеличен межпиковый интервал N2-P3. Его величина составила 200 мс при нормативных значениях для этого

возраста 137 мес. Уменьшена амплитуда комплекса N2/P3. Отмечается «сглаженность» пика P3. Заключение. Нарушены процессы восприятия, дифференцировки и анализа информации. Снижен объем оперативной памяти.

*Диагноз.* Дисциркуляторная энцефалопатия III ст., внутренняя асимметричная гидроцефалия, лобно-мозжечковая атаксия, левосторонний центральный рефлекторный гемипарез, нарушения функции тазовых органов, когнитивные нарушения в степени умеренно выраженной деменции. Атеросклероз экстра- и интракраниальных артерий. Артериальная гипертензия.



**Рис. 13. МРТ головного мозга больного X., 65 лет. субкортикальная атеросклеротическая энцефалопатия (болезнь Бинсвангера). Внутренняя асимметричная гидроцефалия.**

В данном наблюдении хроническая ишемия мозга явилась причиной развития грубых неврологических симптомов и выраженных

когнитивных нарушений. Метод АКВП выявляет значительные отклонения показателей от возрастных нормативов, что соответствует выраженности неврологических и когнитивных расстройств.

Результаты исследования с использованием КШОПС и теста рисования часов показали, что в группе пациентов среднего возраста без ДЭ когнитивные нарушения отсутствовали. В группе больных среднего возраста с ДЭ I-II стадии и группе пожилых пациентов с ДЭ I стадии выявлялись умеренные когнитивные расстройства. В группе пациентов пожилого возраста с ДЭ II ст. отмечены нарушения, соответствующие деменции легкой степени, а в группе пожилых с ДЭ III стадии - деменции умеренной степени выраженности. Полученные результаты согласуются с данными В.И. Бугровой и соавт. (2012) о том, что при дисциркуляторной энцефалопатии умеренные когнитивные нарушения предшествуют развитию деменции. Отмечается увеличение разброса доверительного интервала средних значений MMSE по группам пропорционально увеличению степени тяжести ДЭ среди пациентов пожилого возраста. Это отражает различную степень выраженности когнитивных нарушений в соответствующих группах пациентов пожилого возраста.

Тест рисования часов имел наивысшую оценку в группе пациентов среднего возраста без ДЭ - 9,2 балла. Уменьшение среднего значения теста в группе среднего возраста с ДЭ до 7,8 баллов превышает доверительный интервал значений при сравнении этих групп. Различий в значениях теста в группах пациентов пожилого возраста с ДЭ I и II ст. получено не было (6,5 и 6,4 балла, соответственно). Таким образом, тест рисования часов в нашем исследовании оказался наиболее показательным в группе больных среднего возраста с ДЭ I-II ст. и в группе пациентов пожилого возраста с ДЭ III ст.

Данные MMSE и теста рисования часов имели идентичную динамику изменений показателей. Отмечались различия при сравнении групп пациентов среднего возраста без ДЭ и с ДЭ, и отсутствовали

значимые различия между группами пожилых больных с ДЭ I и II стадий и значимые различия при сравнении этих групп с группой пожилых с ДЭ III ст.

Таким образом, ДЭ как в среднем, так и в пожилом возрасте вызывает развитие когнитивных нарушений. Особенно важно учитывать это обстоятельство у пациентов среднего возраста с ДЭ, так как выявляемые у них умеренные когнитивные нарушения могут быть предиктором развития деменции в будущем.

В практической деятельности врача-невролога исследование когнитивных нарушений, как правило, не проводится, или возникают существенные затруднения в определении степени их выраженности, особенно при отсутствии возможности проведения консультации медицинского психолога. Это приводит к тому, что в ряде случаев ориентировка только на неврологические симптомы не позволяет достаточно точно определиться со стадией ДЭ у больного. Выявление в структуре неврологических симптомов когнитивных нарушений с помощью проведения тестов позволяет поставить синдромологический диагноз, определить наличие когнитивных расстройств и определить степень их выраженности. Включение КР в симптомокомплекс имеющихся неврологических нарушений позволяет более точно определить стадию ДЭ. Объективизировать КР и подтвердить их «органический» характер помогает исследование акустического когнитивного вызванного потенциала.

## **Глава 5. ИССЛЕДОВАНИЕ АКУСТИЧЕСКИХ КОГНИТИВНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ**

### **5.1. Характеристика метода когнитивных вызванных потенциалов.**

Для оценки когнитивной сферы человека, в частности, восприятия, внимания, анализа получаемой информации, способности принятия решения, памяти наиболее перспективными нейрофизиологическим методом является исследование когнитивных вызванных потенциалов (Event-Related potential, ERP, P300, P3). В настоящей работе исследовались акустические когнитивные потенциалы по методике случайно возникающего события (odd-ball paradigm).

В ответ на стимул (звуковой тон) выделяется усредненный ответ мозга - вызванный потенциал или V-волна. При последовательной подаче серий из тонов различной частоты выделяются длиннолатентные слуховые вызванные потенциалы - V-волна с параметрами в пределах 30 мс (пик P1), 90 мс (пик N1) и 150 мс (пик P2), которые несколько отличаются друг от друга из-за различий параметров стимула. Компоненты P1, N1 и P2 связаны с первичными сенсорными зонами [116].

При изменении характера стимуляции, когда стимулы различной частоты подаются в одной серии и пациенту ставится задача сосчитать стимулы определенного тона, то есть, когда эти стимулы становятся «значимыми», при решении задачи подсчета кроме V-волны в пределах 300-600 мс возникает большая позитивная волна, или когнитивный потенциал (пики N2, P3, N3). Этот потенциал является следствием процессов, связанных с распознаванием, запоминанием и подсчетом «значимых» стимулов. Физические свойства стимулов не изменяются, изменяется лишь отношение пациента к подаваемым стимулам, связанное с поставленной когнитивной задачей. Выделение когнитивного потенциала может быть сделано на любую модальность стимула:

слуховую, зрительную (на паттерн или вспышку), соматосенсорную, вкусовую, обонятельную. Более надежное выделение когнитивного потенциала происходит при использовании слуховых тоновых стимулов.

## **5.2. Негативная волна N2 акустического когнитивного потенциала.**

Два наиболее важных компонента АКВП, связанных со стимулом и отражающих активное внимание и осознанное разделение стимулов, это N2 - негативная волна и P300 - позитивная волна, появляющиеся в пределах 200 мс и 300 мс после подачи стимула, соответственно.

N2 негативная волна возникает в диапазоне 180-325 мс после подачи слухового или зрительного стимула. Негативная волна N2 обычно выделяется перед двигательным ответом и является звеном познавательного процесса по определению и распознаванию стимула.

В одном случае негативная волна N2 выделяется как рефлекторный ответ на стимул, в другом - через процесс активного внимания. В первом случае пик N2 обозначается как N2a, во втором - как N2b. N2a генерируется передними отделами коры головного мозга при осознанном внимании или игнорировании значимого стимула. N2b-пик возникает в центральных отделах коры головного мозга только при осознанном подсчете значимых стимулов.

Для лучшего выделения субкомпонентов N2 применяется метод трехстимульной стимуляции. Суть этой методики состоит в подаче дополнительного, необычного, так называемого «отвлекающего» стимула в серии, состоящей из двух стимулов - частого «незначимого» и редкого «значимого». По данным P. Stazione, N2a отражает несоответствие между отвлекающим стимулом и сохраняющимся в слуховой памяти представлением стандартных стимулов. По данным других исследователей, N2a отражает анализ характеристик стимулов или ориентировочную реакцию на стимул [121].

Первичная роль в генерации N2a (MMN) принадлежит височной слуховой коре, поддерживающей независимое сохранение и процесс оценки слухового стимула. Доказано участие лобных долей в генерации N2a, связанное с произвольным переключением внимания при изменении стимула. На генерацию N2a влияют интенсивность и частота стимулов. Негативная волна N2a выделяется через odd-ball парадигму как на увеличение, так и на уменьшение интенсивности стимулов. Латентный период пика N2a может увеличиваться при увеличении интенсивности стандартного стимула, что отражает усиление процесса когнитивной обработки, необходимого для дифференцировки стимулов. С увеличением возраста значения амплитуды и латентности N2a изменяются, но не намного, что подтверждает постоянство автоматического анализа стимулов и способности слухового сравнения стимулов в течение всей жизни.

Пик N2b представлен в центральных кортикальных отделах и возникает только при активном внимании на «значимый» стимул в odd-ball парадигме. В отличие от N2a, выделение N2b не ограничено только выполнением задачи по различению слуховых стимулов и не отражает специфического отклонения на набор стандартных стимулов. Пик N2b выделяется при трехстимульной стимуляции и при ожидании стандартных стимулов. Исследования N2b с помощью скальповых электродов подтверждают его генерацию центральными, фронтальными и верхне-височными областями коры. Пик N2b, получаемый при цветовой (визуальной) выборке, ассоциируется с общим процессом выделения, контролируемым передними отделами цингулярной коры.

Пик N2b связан с передней нижней ERP позитивностью, P3a. Это указывает на связь между зонами специфического представления функций и характеризует представление этих функций в коре головного мозга. В исследованиях S.R. Jackson et al., E.M. Bekker et al. (2015) показано взаимодействие пика N2b и P3 при контроле двигательного ответа

на стимул. Появление пика P3 подавляется возникновением пика N2b в go/nogo парадигме. Пик N2b, генерируемый передними отделами цингулярной борозды, является показателем процессов подавления в нервной системе (Bennington J.Y. et al., 2015). В отличие от N2a, N2b изменяется при нарушениях, затрагивающих орфографию, фонологию и семантическую память в дополнении к изменениям, происходящим в слуховой и зрительной памяти [76, 93].

По данным L.E. Loveless, при регистрации КВП на пропущенный стимул выделяется N2b низкой амплитуды. Увеличение амплитуды N2b в стандартном исследовании ассоциируется с более высоким уровнем когнитивной обработки информации.

По данным D.F.Salisbury, M.E.Shenton, амплитуда N2b коррелирует с трудностью дискриминационной задачи по различению стимулов, а изменение межстимульного интервала оказывает более значительное влияние на амплитуду N2b, чем на амплитуду N2a, показывая влияния на процесс активного контроля за стимулами, в противоположность автоматической, пассивной оценке стимулов [120].

### **5.3. Сравнительный анализ пика N2 по группам пациентов.**

Для расчета нормативных значений латентного периода пика N2 использовали данные P. Anderer et al. Средний «нормативный» латентный период (ЛП) для каждой группы пациентов в настоящем исследовании был рассчитан как: средний возраст по группе (в годах)  $\times 0,37 + 200$  мс.

Результаты расчетов представлены в табл. 4.

Затем проводили сравнение латентного периода N2 акустического когнитивного потенциала, полученного в каждой наблюдаемой группе больных, с этим «нормативным» значением ЛП, рассчитанным для каждой группы. Данные сравнения со значениями доверительного интервала представлены в табл. 5.

Таблица 4

**Нормативные» показатели латентного периода пика N2 АКВП, рассчитанные в соответствии со средним возрастом по группам**

Группы пациентов (средний возраст по группе в годах)	Латентный период N2 (мс)
I. Пациенты среднего возраста без ДЭ (49,6 лет)	218
II. Пациенты среднего возраста с ДЭ (54,7 лет)	220
III. Пациенты пожилого возраста с ДЭ I ст. (66 лет)	224
IV. Пациенты пожилого возраста с ДЭ II ст. (71,5 лет)	226
V. Пациенты пожилого возраста с ДЭ III ст. (68,9 лет)	226

Таблица 5

**Средние значения ЛП N2 АКВП и 95%-ный доверительный интервал в сравнении с нормативными значениями ЛП N2 по группам**

**пациентов**

Группы пациентов	Нормативный показатель ЛП N2 (мс)	Среднее значение ЛП N2 (мс) по группам (95%-ный доверительный интервал)	
		Слева (С3)	Справа (С4)
I. Средний возраст без ДЭ	218	225 (6)	224 (7)
II. Средний возраст с ДЭ	220	241 (10)	239 (9)
III. Пожилой возраст с ДЭ I ст.	224	243 (8)	242 (7)
IV. Пожилой возраст с ДЭ II ст.	226	251 (8)	250 (9)
V. Пожилой возраст с ДЭ III ст.	226	264 (8)	261 (8)

Необходимо отметить, что межполушарной асимметрии ЛП пика N2 в нашем исследовании не выявлено. Межполушарные различия составляли от 1 до 3 мс по всем группам и не имели статистической значимости. На рис. 14 представлены полученные и нормативные показатели ЛП пика N2.



**Рис. 14. Рассчитанные нормативные и полученные показатели латентного периода пика N2 в группах исследованных больных.**

На табл. 5 видно, что в группе пациентов среднего возраста без ДЭ разница между рассчитанным «нормативным» и средним значением, полученным в ходе исследования, составила 7 мс и находится в границах доверительного интервала значений для этой группы.

В группе среднего возраста с ДЭ различия между рассчитанными «нормативными» значениями и полученными средними значениями составили 19-21 мс. В группах пациентов пожилого возраста у пациентов с ДЭ I ст. они равнялись 18-19 мс; с ДЭ II ст. - 24-25 мс; с ДЭ III ст. - 35-38 мс, что значительно превышает показатели доверительного интервала средних значений в каждой группе.

Как наглядно представлено на рис. 15, при сравнении ЛП пика N2 между группами пациентов среднего возраста без ДЭ и с ДЭ I-II ст. (I и II группы) выявляется достоверное увеличение латентного периода в группе

пациентов с ДЭ (II группа). При сравнении групп пациентов пожилого возраста достоверно значимое различие наблюдается только у группы с ДЭ I ст. (III группа) с группой с ДЭ III ст. (V группа). Сравнение группы среднего возраста с ДЭ I-II ст. (II группа) и пожилых пациентов с ДЭ I ст. (III группа) и ДЭ II ст. (IV группа) статистически значимых различий ЛП N2 не выявило.



**Рис. 15. Значения латентного периода пика N2 и 95%-ный доверительный интервал.**

На основании полученных данных можно сделать вывод о прямой пропорциональной зависимости степени увеличения латентного периода пика N2 АКВП от наличия и выраженности ДЭ. Это может свидетельствовать об ухудшении начального этапа обработки информации, то есть, процесса распознавания и дифференцировки

стимулов у больных с ДЭ. В то же время, можно констатировать, что изменение данного показателя не зависит от возраста пациента.

Для оценки когнитивной сферы человека, в частности, восприятия, внимания, анализа получаемой информации, способности принятия решения, памяти наиболее перспективными нейрофизиологическим методом является исследование когнитивных вызванных потенциалов. Выделение когнитивного потенциала может быть сделано на любую модальность стимула: слуховую, зрительную (на паттерн или вспышку), соматосенсорную, вкусовую, обонятельную. Более надежное выделение когнитивного потенциала происходит при использовании слуховых тоновых стимулов.

Два наиболее важных компонента АКВП, связанных со стимулом и отражающих активное внимание и осознанное разделение стимулов, это N2 - негативная волна и P300 - позитивная волна. Негативная волна N2 обычно выделяется перед двигательным ответом и является звеном познавательного процесса по определению и распознаванию стимула.

Для расчета нормативных значений латентного периода пика N2 использовали данные P. Anderer et al.. Средний «нормативный» латентный период (ЛП) для каждой группы пациентов в настоящем исследовании был рассчитан как средний возраст по группе (в годах)  $\times 0,37 + 200$  мс. Затем проводили сравнение латентного периода N2 акустического когнитивного потенциала, полученного в каждой наблюдаемой группе больных, с этим «нормативным» значением ЛП, рассчитанным для каждой группы. Межполушарной асимметрии ЛП пика N2 выявлено не было. Межполушарные различия составляли от 1 до 3 мс по всем группам и не имели статистической значимости.

В группе среднего возраста с ДЭ различия между рассчитанными «нормативными» значениями и полученными средними значениями составили 19-21 мс. В группах пациентов пожилого возраста у пациентов с ДЭ I ст. они равнялись 18-19 мс; с ДЭ II ст. - 24-25 мс; с ДЭ III ст. - 35-38

мс, что значительно превышало показатели доверительного интервала средних значений в каждой группе. При сравнении ЛП пика N2 между группами пациентов среднего возраста без ДЭ и с ДЭ I-II ст. (I и II группы) выявлялось достоверное увеличение латентного периода в группе пациентов с ДЭ (II группа). При сравнении групп пациентов пожилого возраста достоверно значимое различие наблюдалось только у больных с ДЭ I ст. (III группа) с группой с ДЭ III ст. (V группа).

Латентный период пика N2 АКВП у пациентов среднего возраста с ДЭ и пожилых пациентов с ДЭ всех стадий значительно превосходит рассчитанные возрастные нормативные показатели. Утяжеление стадии ДЭ коррелирует с увеличением ЛП N2. ЛП пика N2, превышающий нормативный для среднего возраста с ДЭ на 10 мс, а у пожилых на 20 мс, можно считать патологическим.

Таким образом, отмечена прямая пропорциональная зависимость степени увеличения латентного периода пика N2 АКВП от наличия и выраженности ДЭ. Это может свидетельствовать об ухудшении процесса распознавания и дифференцировки стимулов у больных с ДЭ. В то же время, изменение данного показателя, как показали результаты исследования, не зависит от возраста пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий отмечается постоянное увеличение продолжительности жизни и лиц пожилого возраста в популяции. Вместе с тем, наблюдается связанное с этим обстоятельством увеличение количества пациентов с когнитивными нарушениями, что представляет собой актуальную медико-социальную проблему. Одной из самых распространенных причин развития когнитивных расстройств в пожилом возрасте является хроническая сосудистая мозговая недостаточность (дисциркуляторная энцефалопатия). Ранняя диагностика и терапия когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на этапе легких или умеренных когнитивных расстройств позволяет отдалить развитие деменции, а также параллельно нарастающих двигательных нарушений и инвалидности (Захаров В.В., 2010).

В диагностике когнитивных расстройств традиционно используются методы нейропсихологического исследования, для которых требуются специально подготовленные специалисты и значительные временные затраты. Только развернутое нейропсихологическое исследование позволяет достаточно объективно оценить наличие и степень выраженности когнитивных нарушений у конкретного пациента. Методом функциональной диагностики, позволяющим быстро и объективно оценить состояние когнитивной сферы, является исследование акустического когнитивного вызванного потенциала (АКВП).

Целью настоящего исследования явилось изучение изменений АКВП у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Ставилась задача определить, в какой степени хроническая сосудистая мозговая недостаточность и возраст у пожилых людей влияют на показатели АКВП, и насколько эта методика может быть информативной в диагностике когнитивных расстройств.

По результатам обследования у 100 человек среднего и пожилого возраста была диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия в

соответствии с клиническими критериями диагностики дисциркуляторной энцефалопатии. Отмечена вполне определенная закономерность изменений КШОПС и теста рисования часов по группам пациентов: утяжеление стадии дисциркуляторной энцефалопатии характеризовалось уменьшением баллов КШОПС и баллов теста рисования часов.

При исследовании компонентов акустического когнитивного вызванного потенциала установлено изменение латентных периодов пиков N2 и P3 в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии. Наличие ДЭ у пациентов среднего возраста характеризовалось удлинением латентного периода пика N2 по сравнению с нормативными возрастными показателями. Пик P3 у больных среднего возраста с ДЭ не отличался от нормативных возрастных значений. У пациентов пожилого возраста с ДЭ отмечено увеличение латентных периодов, превышающих возрастную норму, как пика N2, так и пика P3. На основании этих данных были сделаны выводы о том, что дисциркуляторная энцефалопатия у больных среднего возраста вызывает нарушение преимущественно начальных этапов обработки информации, связанной опознанием и дифференцировкой стимулов. Конечный процесс обработки информации, связанный с принятием решения (оперативная память), страдает в меньшей степени. У пациентов пожилого возраста с ДЭ страдают оба этапа обработки информации.

Исследование межпикового интервала N2-P3 показало, что значения, полученные по каждой группе пациентов, не отличаются от нормативных возрастных значений, рассчитанных для этих групп, или находятся в рамках 95% доверительного интервала. Полученные данные согласуются с данными H.Epoki et al. о постоянстве межпикового интервала в каждой возрастной группе. Согласно данным настоящего исследования, отсутствует влияние ДЭ, а также степени выраженности ДЭ на показатели межпикового интервала во всех возрастных группах. Отмечается увеличение величины межпикового интервала N2-P3 в

группах пожилого возраста с ДЭ по сравнению с группой среднего возраста с ДЭ. Это различие отражает влияние возраста на величину межпикового интервала.

Исследование амплитуды комплекса N2/P3 АКВП не показало значимых различий между пациентами аналогичных возрастных групп. Эти различия находятся в рамках 95% доверительного интервала. Выявлены различия только между группой пациентов среднего возраста без ДЭ и пациентами группы пожилого возраста с ДЭ III ст. Установить, насколько возраст, либо хроническая сосудистая мозговая недостаточность влияют на эти изменения, достаточно трудно.

В ходе проводимого исследования были сопоставлены показатели краткой шкалы оценки психического статуса, полученные по группам, с показателями компонентов АКВП. Исходя из полученных данных, можно отметить, что отсутствие когнитивных нарушений по показателям MMSE у лиц среднего возраста без ДЭ характеризовались следующими значениями АКВП: латентный период N2 -  $225 \pm 7$  мс; P3 -  $335 \pm 9$  мс; интервал N2-P3 -  $108 \pm 9$  мс; амплитуда N2/P3 -  $27 \pm 6$  мкВ. Умеренные когнитивные нарушения у лиц среднего возраста с ДЭ I-II ст. соответствовали следующим показателям АКВП: ЛП N2 -  $240 \pm 10$ ; ЛП P3 -  $351 \pm 10$ ; интервал N2-P3 -  $110 \pm 10$ ; амплитуда N2/P3 -  $18 \pm 3$  мкВ. Умеренные когнитивные нарушения у пациентов пожилого возраста с ДЭ I ст.: ЛП N2 -  $243 \pm 8$  мс; ЛП P3 -  $382 \pm 12$  мс; интервал N2-P3 -  $139 \pm 9$  мс; амплитуда N2/P3 -  $20 \pm 4$  мкВ. Деменции легкой степени у пожилых соответствует ЛП N2 -  $251 \pm 9$  мс; ЛП P3 -  $295 \pm 19$  мс; интервал N2-P3 -  $145 \pm 18$  мс; амплитуда N2/P3 -  $16 \pm 3$  мкВ. Умеренно выраженная деменция у лиц пожилого возраста характеризуется ЛП N2 -  $263 \pm 8$  мс; ЛП P3 -  $409 \pm 16$  мс; интервалом N2-P3 -  $148 \pm 16$  мс; амплитудой N2/P3 -  $16 \pm 3$  мкВ.

Дисциркуляторная энцефалопатия как в среднем, так и в пожилом возрасте приводит к развитию когнитивных нарушений от УКР до деменции легкой и средней степени тяжести. Выраженность когнитивных

расстройств коррелирует со стадией дисциркуляторной энцефалопатии у лиц среднего и пожилого возраста. При этом умеренные когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с ДЭ I-II ст. и пожилых с дисциркуляторной энцефалопатией I ст. характеризуются отсутствием значимых различий латентных периодов пика N2 и значительными различиями латентного периода пика P3 и межпикового интервала N2-P3, с увеличением этих показателей у пожилых. При легкой деменции и деменции средней степени у пожилых значимых различий в показателях латентных периодов пиков N2, P3, межпикового интервала N2-P3 и амплитуде N2/P3 не получено. При сравнении групп пожилых с умеренно выраженной деменцией и умеренными когнитивными нарушениями отмечено увеличение латентного периода N2 и в несколько меньшей степени - P3. Показатели межпикового интервала N2-P3 и амплитуды N2/P3 не различались при сравнении этих групп.

Таким образом, сочетанное использование КШОПС и метода АКВП позволяет на раннем этапе развития ДЭ выявить когнитивные нарушения и определить степень их выраженности. Ориентировка только на неврологические симптомы у этой категории больных не всегда дает возможность правильного определения стадии дисциркуляторной энцефалопатии. Включение когнитивных расстройств в симптомокомплекс имеющихся неврологических нарушений позволяет более точно определить стадию ДЭ. Исследование акустического когнитивного вызванного потенциала способствует объективизации когнитивных нарушений и подтверждению их «органического» характера. Своевременная диагностика когнитивных расстройств, особенно у пациентов среднего возраста, позволяет разработать адекватную тактику лечения и профилактики деменции, что способствует оптимизации дальнейшего прогноза.

## ВЫВОДЫ

1. У больных среднего и пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией диагностируются различные клинические особенности когнитивных нарушений.
2. В диагностике когнитивных расстройств наряду со скрининговыми тестами (КШОПС, тест рисования часов и др.) может использоваться метод акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП). Исследование АКВП способствует объективизации когнитивных нарушений и подчеркивает их «органический» характер. Когнитивные нарушения у лиц среднего и пожилого возраста коррелируют с изменениями основных компонентов АКВП.
3. У больных среднего возраста с дисциркуляторной энцефалопатией I-II ст. ослабляются преимущественно процессы опознания и дифференцировки стимулов и снижается скорость когнитивной обработки. У пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией II-III ст. нарушаются как процессы опознания и дифференцировки, так и функция оперативной памяти.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Синдромальный диагноз когнитивных нарушений может быть поставлен с помощью краткой шкалы оценки психического статуса и теста рисования часов.
2. Когнитивные нарушения у лиц среднего и пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией коррелируют с изменениями основных компонентов акустического когнитивного вызванного потенциала, поэтому исследование АКВП способствует объективизации когнитивных нарушений, подчеркивает их «органический» характер и позволяет предположить, на каком этапе нарушается обработка поступающей информации у больного.
3. В ходе диагностики дисциркуляторной энцефалопатии целесообразно включать когнитивные расстройства в симптомокомплекс неврологических нарушений. Это способствует более точной оценке стадии дисциркуляторной энцефалопатии, а также позволяет формулировать лечебную тактику, направленную на профилактику прогрессирования когнитивных расстройств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антипенко Е.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение. Учебное пособие [Текст] / Е.А.Антипенко. - Нижний Новгород: НГМА, 2011.-36 с.
2. Белявский Н.Н. Изменение компонента Р300 зрительных вызванных потенциалов у больных с транзиторными ишемическими атаками под влиянием интервальной гипоксической тренировки [Текст] / Н.Н. Белявский, В.И.Кузнецов, С.А.Лихачев // Нур. Мед. Ж. - 2014. - Т. 13, № 3-4. -С. 50-54.
3. Березина И.Ю. Нейрофизиологические механизмы нарушения когнитивной деятельности при органическом поражении головного мозга [Текст]: автореф. ... дис. канд. биол. наук / И.Ю.Березина. - М. 2011. - 23 с.
4. Болезни нервной системы [Текст] : руководство для врачей: В 2 т. Т. 1 / редкол.: Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульман. - М.: Медицина, 2010. - 744, [1] с.
5. Болезни нервной системы [Текст] : руководство для врачей: В 2 т. Т. 2/ редкол.: Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. - М.: Медицина, 2010. - 512, [1] с.
6. Бугрова С.Г. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: нейропсихологическое тестирование [Текст] / С.Г.Бугрова, А.Е.Новикова // Клиническая геронтология: ежеквартальный научно-практический журнал. - 2012. - Т. 12, №11. - С. 11-15.
7. Бурдаков В.В. Диагностика нарушений равновесия у больных с ранними стадиями дисциркуляторной энцефалопатии с применением компьютерной стабилometрии [электронный ресурс] / В.В.Бурдаков, О.В.Пашков. - Режим доступа: <http://jre.cplire.ru/iso/apr06/index.html>. - Загл. с экрана.

8. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатии [Текст] / Е.М.Бурцев // Журн. неврол. и психиатр. - 2013. - Т. 98, № 1. - С. 45 - 48.
9. В.В. Захаров. «Факторы риска и профилактика когнитивных нарушений в пожилом возрасте» [Текст] / Журнал Неврологии и психиатрии. 8,2012. – С.86-91.
10. Верещагин Н.В. Структурно-функциональные уровни сосудистой системы и патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии (опыт системного анализа) [Текст] /Н.В.Верещагин, В.А.Моргунов, Т.С.Гулевская // Вестник Российской АМН. - 2011. - № 5. - С. 3-8.
11. Гаврилова С.И. Ацетил-L-карнитин в лечении начальных стадий болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [Текст] / Гаврилова С.И. // журнал Неврологии и психиатрии. - 2011. - Т. 9, № 3. - С. 16 - 22.
12. Гарин Д.П. Изменения акустических когнитивных вызванных потенциалов (Р300) при хронической ишемии мозга. [Текст] Гарин Д.П., Поверенова И.Е. / Журнал «Неврология» 2011. №2(20) С.86.
13. Гнездицкий В.В. Акустические стволовые и когнитивные вызванные потенциалы (Р300) у больных гепатолентикулярной дегенерацией [Текст] / В.В.Гнездицкий, П.А.Федин, В.В.Полищук, Е.Д.Маркова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2013. - Т. 100, №2. - С. 31 -35.
14. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография [Текст] / В.В.Гнездицкий. - Таганрог: ТРТУ, 2013. - 636 с.
15. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: методические рекомендации [Текст] / И. В. Дамулин, В. В. Захаров; под ред. Н.Н.Яхно. М.: ММА им. Сеченова, 2011. - 35 с.

16. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты [Текст] / И.В.Дамулин // Журнал «Трудный пациент». - 2011. - № 6. - С. 21 - 24.
17. Данилов А.Б. Когнитивный аспект хронической боли.// Данилов А.Б. Журнал неврологии и психиатрии 2010 №4 С.113.
18. Евстигнеев В.В. Транскраниальная доплерография в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии [электронный ресурс] / В.В.Евстигнеев, Е.А.Юршевич. - Режим доступа: <http://www.nld.by/104/statl0.htm>. - Загл. с экрана.
19. Есикова Е.В. Сравнительный анализ постинсультных когнитивных нарушений в зависимости от типа инсульта [Текст] / Есикова Е.В. Журнал Нейрохирургия и неврология Казахстана // - **2014**. - № 2. - С.10.
20. Елизарова С.В. Клинические и патоморфологические особенности церебрального атрофического процесса в пожилом и старческом возрасте [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В.Елизарова. - Самара, 2012. -201 с.
21. Еркебаева С.К. Профилактическая терапия инсульта у больных дисциркуляторной энцефалопатией с депрессивным синдромом. [Текст] / Еркебаева С.К., Туксанбаева Г.У. Журнал неврологии и психиатрии 2012 №11. С. 32.
22. Жаворонкова А.А. Нарушения высших психических функций и когнитивных слуховых вызванных потенциалов у ликвидаторов Чернобыльской аварии [Текст] / Жаворонкова А.А., И.Л.Снегирова., Л.Б. Окнина. -5, 2012. – 62-69 с.
23. Захаров В.В. Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») [Текст] / В.В.Захаров, Н.Н.Яхно// Неврологический журнал. - 2011. - №2. - С. 27 - 32.

24. Захаров В.В. Применение винпотропила при дисциркуляторной энцефалопатии с недементными когнитивными нарушениями [Текст] / В.В.Захаров. журнал Неврологии и психиатрии 2010 №11 С.13.
25. Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / В.В.Захаров, Н.Н.Яхно // Русский мед. журн. - 2010. - Т. 10, № 12. - С. 539 - 542.
26. Захаров В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое пособие для врачей [Текст] / В.В.Захаров, Н.Н.Яхно.- М., 2011. - 71 с.: ил.
27. Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение [Текст] / В.В.Захаров // Русский мед. журн. - 2010. - Т. 14, № 8 - С. 686.
28. Изнак А.Ф. ЭЭГ-корреляты когнитивных расстройств у больных с мягкой деменцией разного генеза [Текст] / А.Ф.Изнак [и др.] // Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии. - М., 2011. - С. 119 - 120.
29. Клиническиерекомендации: стандарты ведения больных [Текст] / Вып. 2. К 49 М. : ГЭОТАР - Медиа, 2011. - 1376 с.
30. Ключева В.Н. Ультразвуковая доплерография у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при формировании сосудистой деменции [электронный ресурс] / В.Н.Ключева [и др.]. - Режим доступа: <http://www.mks.ru/library/conf/angiodop/2000/nevrol/klu.html>. - Загл. с экрана.
31. Коберская Н.Н. Когнитивный вызванный потенциал у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией [Текст] / Н.Н.Коберская, А.Чарвей. // Российская конференция с международным участием «Когнитивные расстройства современные аспекты диагностики и лечения»: тезисы докладов. - М., 2011. - 13-15 декабря. - С. 60.

32. Коберская Н.Н. Когнитивный потенциал Р300 : обзор [Текст] / Н.Н.Коберская // Неврологический журнал. - 2013. - № 6. - С. 34 - 42.
33. Коберская Н.Н. Электрофизиологические характеристики когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера [Текст] / Н.Н.Коберская, А.Чарвей. // Клиническая геронтология. - **2015**. - Т. 11, № 9. - С. 36.
34. Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения [Текст]: сборник тезисов / Российская конференция с международным участием (Москва, 13-15 дек. 2015г.). - М., **2015**. - 224 с.
35. Краснов В.С. Нарушения когнитивных функций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. [Текст] / Краснов В.С., Великанов А.А. /Журнал неврологии и психиатрии 2011 №6 С.73.
36. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные подходы к диагностике и лечению [электронный ресурс] / О.С.Левин. - Режим доступа: <http://medvestnik.ru/archive/2007/32/95.html>. -Загл. с экрана.
37. Левин О.С. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. [Текст] / О.С.Левин, Н.И.Усольцева, Н.А.Юнищенко // Журнал «Трудный пациент». 2010. Т. 5, № 8. С. 29-36.
38. Левин О.С. Неврологические нарушения при болезни Альцгеймера [Текст] / О.С.Левин, Джанеева Л.В. /Журнал неврологии и психиатрии 2010 №7 С4-6.
39. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. [Текст] / А.Р.Лурия; Факультет психологии МГУ им. Ломоносова, Рос. Акад. образования. - М.: Акад. Проект, 2010. - 504 с.
40. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии [Текст] / А.Р.Лурия. - М.: Изд. Академия, 2010. - 384 с.

41. Маджидова Е.Н. Значение показателей центральной гемодинамики в клинической картине транзиторно-ишемических атак [Текст] / Маджидова Е.Н., Раимова М.М. / Журнал «Неврология» **2015** №2(62).
42. Манвелов Л.С. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (этиология, патогенез, клиника и диагностика) [Текст] / Л.С.Манвелов // Лечащий врач. - 2011. - №5. - С. 37 - 41.
43. Мирджураев Э.М. Когнитивное нарушение и применение комплексной терапии [Текст] / Мирджураев Э.М., Ишигов А.Р./ Журнал «Неврология» **2015** №2(62).
44. Муинжанов Б. Эффективность каротидной эндартерэктомии у больных перенесших нарушение мозгового кровообращения [Текст] / Журнал «Неврология» **2015** №2(62).
45. Мустафоев Н.К. Неинвазивная ангиография при геморрагическом инсульте [Текст] / Мустафоев Н.К., Норов А.У. Журнал «Неврология» **2015** №2(62).
46. Нери Д. Классификация деменций [Текст] / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2010. - № 1. - С. 61-68.
47. Оинак М.М. Современные возможности терапии посттравматических когнитивных нарушений. [Текст] / М.М Одинак, С.В Воробьев, А.В.Кудяшева. - М.:Журнал Неврологии и психиатрии, 9,2011. – 73,74 с.
48. Парпиева Ю.Р. Клинико-патоморфологические особенности при патологических деформациях сосудов головного мозга у лиц узбекской популяции. [Текст] Парпиева Ю.Р., Якубова М.М., Кушаева Д.М. // Журнал Неврология **2015**. - №2.- С.64.
49. Пилипонич А.А. Лобная дисфункция при сосудистой деменции [Текст] / А.А.Пилипонич, В.В.Захаров, И.В.Дамулин // Клиническая геронтология. - 2011. - Т. 5, № 6. - С. 35-41.

50. Полупина А.Г. Показатели электроэнцефалограммы при оценке когнитивных функций [Текст] / Полупина А.Г. // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - №7. С. 74-75.
51. Потер В. Взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и деменцией [Текст] / В.Потер // Обзоры клинической кардиологии. - **2015**. №2. - С. 13-15.
52. Преображенский Д.В. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия [Текст] / Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко, Е.М.Носенко, Ю.В.Прелатова. // Кардиология. - 2012. - № 1. - С. 83-88.
53. Рахимбаева Г.С. Нейропсихологические и клинические характеристики начальных проявлений первичных деменций / Рахимбаева Г.С., Толибов Д.С. Журнал «Неврология» **2015**. - № 2(62). - С.45
54. Стаховская Л.В. Память и ее нарушения [Текст] / Л.В.Стаховская. // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2011. № 7. С.45-49.
55. Трошин И.Ю. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза [Текст] / И.Ю.Трошин, О.А.Громова // Журнал «Трудный пациент». - 2012. - № 4. - С. 5 - 10.
56. Трубникова О.А. Возраст как фактор риска когнитивных нарушений у пациентов, перенесших коронарное шунтирование // Журнал неврологии и психиатрии-2011 №8 С.46.
57. Толибов Д.С. Двигательные расстройства при болезни Альцгеймера / Толибов Д.С., Меметова Э.У. // Журнал «Неврология» **2015**. - № 2. С.45
58. Урунов Д.А. Современные методы лечения ишемического инсульта на фоне артериальной гипертензии в клинике экстренной неврологии. [Текст] / Урунов Д.А. // Журнал неврология. - **2015**. - №2. - С. 67-69.

59. Усманов Д.Д. «Показатели когнитивной сферы у пациентов с хронической ишемией мозга в зависимости от степени артериальной гипертензии. Усманов Д.Д., Азамова Н.С. // Журнал неврология. - **2015**. - №2. - С. 62.
60. Федин А.И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга [Электронный ресурс] / А.И.Федин. - Научно-практическая конференция «Лечение ишемии мозга», М., 2011. - Режим доступа : <http://insult.ru/konf2001.php>. - Загл. с экрана.
61. Фармонова Д.М. Когнитивные нарушения у пациентов с ишемическим инсультом // Фармонова Д.М. // Журнал неврология. - **2015**. - №2. - С.46.
62. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы [Текст] / А.В.Холин. - СПб.: Гиппократ, 2012, - 192 с.
63. Чарвей А. Когнитивный вызванный потенциал Р300 у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с легкими и умеренными когнитивными расстройствами [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Чарвей. - М., 2011. - 25 с.
64. Чарвей А. Когнитивный вызванный потенциал у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. [Текст] / А.Чарвей, Н.Н.Коберская, Н.Н.Яхно // IX всероссийский съезд неврологов: тезисы докладов. 29 мая - 2 июня 2011. - С. 81.
65. Чарвей А. Когнитивный потенциал Р300 у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и умеренными когнитивными расстройствами [Текст] / А.Чарвей, Н.Н.Коберская // Российская конференция с международным участием «Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения»: тезисы докладов. - М., 2011. - 13-15 декабря. - С. 111.

66. Чуканова Е.И. Церебролизин в лечении пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения [Текст] / Е.И.Чуканова // Журнал «Трудный пациент». - 2012. - Т. 6, №2 - 3. - С. 32 - 35.
67. Шестакова М.В. «Когнитивные функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью». Шестакова М.В. Журнал Неврологии и психиатрии 6, **2014** - М. – 70-73 с.
68. Шумахер Г.И. Кортексин в лечении мнестических расстройств у больных атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией [Электронный ресурс] / Г.И.Шумахер, И.В.Подсонная, М.Л.Кузнецова. Российская конференция с междунар. участием. Сб. тезисов. М. 13-15 декабря 2013. – Режим доступа: <http://www.gerophami.ru/pl01/fl2/index.html>. - Загл. с экрана.
69. Шамуратова Г.Б. Инсульт хавф омилларининг зарарланган учок частотасига боглик холдаги учраш частотаси / Шамуратова Г.Б. Журнал «Неврология» **2015** №2 С71.
70. Шмырев В.И. Исследование цереброваскулярной реактивности у юльных пожилого возраста с эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / Шмырев В.И., Мартынов А.И. 2012 №7 С.48.
71. Яхно Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии: сообщение 2: когнитивные нарушения [Текст] / Н.Н.Яхно, О.С.Левин, И.В.Дамулин // Неврологический журнал. - 2010. - №3. - С. 10-19.
72. Amenedo E. Automatic and effortful processes in auditory memory reflected by event-related potentials: age related findings [Text] / E.Amenedo, F.Diaz. // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. - 2012. Vol. 108. P. 361-369.
73. Aminoff J.C. Long-latency Cerebral Event-related Potentials in Multiple Sclerosis [Text] / J.C.Aminoff, D.S.Goodin // Journal of Clinical Neurophysiology. - 2011. - Vol. 18(4). - P. 372 - 377.

74. Anderer P.J. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review [Text] / M.J.Ariesen, S.P.Claus, G.J.Rinkel, A.Algra // Stroke. - 2013. - Vol. 34. - P. 2060 - 2065.
75. Bahramali H. The effects of age on late components of the ERP and reaction time [Text] / H.Bahramal, E.Gordon, J.Lagopoulos, et al. // Exp. Aging Res. - 2011.-Vol. 25(1).-P. 69-80.
76. Bennington J.Y. Comparison of P300 from passive and active tasks for auditory and visual stimuli [Text] / J.Y.Bennington, J.Polich. // Int. J.Psychophysiol. - 2010. - Vol. 34(2). - P. 171-177.
77. Bae N., Wang Y., Li L., et. al. Network of brain protein level changes in glutaminase deficient fetal mice. J Proteomics 2013; 27: 80: 236-240.
78. Burton E.J. White matter hyper intensities are associated with impairment of memory, attention and global cognitive performance in older stroke patients [Text] / E.J.Burton, R.A.Kenny, J.O'Brien et al. // Stroke. - **2014.** - Vol. 35. -P. 1270-1275.
79. Chabriat H. Vascular Dementia: Potential of Antiplatelet Agents in Prevention [Text] / H.Chabria, M.G.Bousser. // European Neurology. - 2013. - Vol. 55. - P. 61-69.
80. Cicconetti P. Event-related potentials in the elderly with new mild hypertension. [Text] / P.Cicconetti, M.Cacciafesta, G.Monteforte, F.Thau, et al. II Clin. Exp. Hypertens. - 2010. - Vol. 22(6). - P. 583 - 593.
81. Cumming T.B. The Montreal cognitive assessment short cognitive evaluation in a large stroke trial. [Text] / Cumming T.B. T.Linden // Stroke. - 2011. - Vol. 24(4). - P. 4-8.
82. De Quesada-Martinez M.E. Cognitive evoked potentials in uncomplicated hypertensive patients [Text] / M.E. de Quesada-Martinez, M.Blanco-Garci'a, L.Diaz-de Quesada // Revista de Neurol. - 2010. - Vol. 40(9). - P. 523-531.

83. Fushimi M. Progression of P300 in a patient with bilateral hippocampal lesions [Text] / M.Fushimi, N.Matsubuchi, A.Sekine. // Clin. Neurophysiol. – **2015**, -Vol. 116(3).-P. 625 -631.
84. Gerschlager W. Bilateral subthalamic nucleus stimulation does not improve prolonged P300 latencies in Parkinson's disease [Text] / W.Gerschlager, B.R.Bloem, F.Alesch, et al. // J. Neurol. -2011.- Vol. 248 - P. 285-289.
85. Gironell A. Usefulness of p300 in subjective memory complaints: a prospective study [Text] / A.Gironel, C.Garcia Sanchez, A.Estevez-Gonzalez, A.Boltes, J.Kulisevsky. // J.Clin. Neurophysiol. 2012, Aug. Vol. 22(4). P. 279-284.
86. Golob E.J. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment [Text] / E.J.Golob // Clin. Neurophysiol. - 2012. - Vol. 113, № 1. - P. 151-156.
87. Golomb J. Clinician's manual mild cognitive impairment [Text] / J.Golomb, A.Kluger, P.Garrard, S. Ferris. // London: Science Press Ltd. - 2011. - P. 56.
88. Gray F. Hereditary cerebral amyloid angiopathies [Text] / F.Gray, F.Chretien, C.Keohane // Rev. Neurol (Paris). - 2011. - Vol. 157. - P. 1207-1217.
89. Hansenne M. P300 event-related potential and serotonin-1A activity in depression [Text] / M.Hansenne, M.Anseau // Eur. Psychiatry. - **2014**. - Vol. 14(3).-P. 143- 147.
90. Honig L.S. Stroke and the risk of Alzheimer disease [Text] / L.S.Honig, M.X.Tang, S.Alber, et al. // Arch. Neurol. - 2011. - Vol. 60. - P. 1707 - 1712.
91. Hruby T. Event-Related Potentials the P3 Wave [Text] / T.Hruby, P.Marsalek. // Acta Neurobiol. Exp. - 2013. - Vol. 63. - P. 55 -63.
92. Ivan C.S. Dementia after stroke [Text] / C.S.Ivan, S.Seshadri, A.Beiser, et al. // Stroke. - **2014**. - Vol. 35. - P 1264 - 1269.

93. Jackson S.R. The selection and suppression of action: ERP correlates of executive control in humans [Text] / S.R.Jackson, G.M.Jackson, M.Roberts. // Neuroreport. - 2011. - Vol. 10. - P. 861 - 865.
94. Jellinger K.A. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update [Text] / K.A.Jellinger // J.Neural. Transm. - 2012. - Vol. 109, - P. 813-836.
95. Jones S. A preclinical phase in vascular dementia: cognitive impairment three years before diagnosis [Text] / S.Jones, E.J.Laukka, B.J.Smal, et al. // Dementia Geriatr. Cogn. Disord. - **2014**. - Vol. 18. - P. 233 - 239.
96. Kaehl K.A. Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMR study [Text] / K.A.Kaehl, K.R.Laurens, et al. // Psychophysiology. - 2011. - Vol. 38. - P. 133 - 142.
97. Keller J.N. Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment [Text] / J.N.Keller, F.A.Schmitt, S.W.Scheff, et al. // Neurology. - **2015**. - Vol.64. - P. 1152 - 1156.
98. Kilander L. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men [Text] / L.Kilander // Stroke. – 2012, -Vol. 29.-P. 1816- 1820.
99. Kirino E. Prefrontal activation evoked by infrequent target and novel stimuli in a visual target detection task: an event-related functional magnetic resonance study [Text] / E.Kirino, A.Belger, et al. // J. Neuroscience. - 2010. - Vol. 20 (6).-P. 612-618.
100. Kivipelto M. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study [Text] / M.Kivipelto, E.L.Helkala, T.Hanninen, et al. //Neurology. - 2011. - Vol. 56. - P. 1683 - 1689.
101. Klang O. Mild Cognitive Impairment of primary and vascular aetiology: differences in episodic memory [Text] / O.Klang, S.Rolstad, A.Nordlung. // In: 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog). Abstract book. - Florence, **2015**. - P. 48 - 49.

102. Lagopoulos J. Late components of the event-related potentials and their topography in Parkinson's disease [Text] / J.Lagopoulos, P.Clouston, H.Barhamali, et al. // *Moving Disorder*. - 2012. - Vol. 13, № 2. - P. 262 - 267.
103. Lagopoulos J. Dysfunctions of autonomic (P300a) and controlled (P300b) processing in Parkinson's disease [Text] / J.Lagopoulos, F.Gordon, H.Barhamali // *Neurological Research* - 2010. - Vol. 20, № 1. - P. 5 - 10.
104. Liang Y. Comparisons of auditory event-related potential P300 recorded with active and passive modes [Text] / Y.Liang, Z.M.Wang. // *Journal of clinical otorhinolaryngology*. - 2010. - Vol. 14(7). - P. 296-298.
105. Lovblad K.O. ADC mapping of aging frontal lobes in mild cognitive impairment [Text] / K.O.Lovblad, J.Delavelle, S.Wetze, et al. // *Neuroradiol.* - **2014**. - Vol. 46. - P. 282 - 286.
106. Luis C.A. Mild cognitive impairment: directions for future research [Text] / C.A.Luis, D.A.Loewenstein, A. Acevedo, et al. // *Neurology*. - 2013. Vol. 61, -P. 438-444.
107. Mark L.P. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging [Text] / L.P.Mark, R.W.Prost, J.L.Ulmer, et al. // *Amer. J.Neuroradiol.* - 2011. - Vol. 22. - P. 1813 - 1824.
108. Mecklinger A. Event-related potentials in people at risk for vascular dementia [Text] / A.Mecklinger, S.Konig, N.Ruffing, W.Reith, M. Muller, et al. // *International Journal of Psychophysiology*. - 2010. - Vol. 59(1). - P. 40-48.
109. Mochizuki Y. Correlations between P300 components and regional cerebral blood flows [Text] / Y.Mochizuki, M.Oishi, T.Takasu // *Clin. Neuroscience*. – 2011, - Vol. 8(5). - P. 407 - 410.
110. O'Connell J.E. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study [Text] / J.E.O'Connell, C.S.Gray, J.M.French, I.H.Robertson. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. - 2012. - Vol. 65. - P. 386 - 389.

111. Opitz B. Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball [Text] / B.Opitz, A.Mecklinger, et al. // Psychophysiology. – 2010, -Vol. 36.-P. 142- 147.
112. Palmer K. What is mild cognitive impairment: variations in definition and evolution of nondemented persons with cognitive impairment [Text] / K.Palmer, L.Fratiglioni, B.Winblad // Acta Neurol. Scand. - 2013. - Vol. 107(suppl.179). - P. 14-20.
113. Petersen R.C. Alzheimer's Disease: advances in etiology, pathogenesis and therapeutics [Text] / R.C.Petersen, G.E.Smith, S.C.Waring, et al. // Arch. Neuro. - 2012. - Vol. 56. - P. 303 - 308.
114. Petrella J.R. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future [Text] / J.R.Petrella, R.E.Coleman, P.M.Doraiswamy // Radiology. - 2013. - Vol. 226. - P. 315 - 336.
115. Polich J. P300 and handedness: on the possible contribution of corpus callosal size to ERPs [Text] / J.Polich, D.Hoffman // Psychophysiology. - 2010. - Vol. 35, -P. 497-507.
116. Polich J. Clinical application of the P300 event-related brain potential [Text] / J. Polich. // Psych. Med. Rehabil. Clin. N. Am. - **2014**. - Vol. 15. P. 133-161.
117. Potts G.F. Dense sensor array topography of the event-related potential to task-relevant auditory stimuli [Text] / G.F.Potts, J.Dien, A.L.Hartry-Speiser, et al. // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 2010. Vol. 106, -P. 444-456.
118. Prabhakar S. P300 in newly diagnosed non-dementing Parkinson's disease: effect of dopaminergic drugs [Text] / S.Prabhaka // Neurol. India. - 2010. - Vol. 48, №3.-P. 239-242.
119. Rapoport S.I. Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's Disease [Text] / S.I.Rapoport // New Engl. J. Med. - 2013. - Vol. 349. - P. 1393.

120. Salisbury D.F. Button-pressing affects P300 amplitude and scalp topography. [Text] / D.F.Salisbury, B.Rutherford, M. E. Shenton, R.W.Me Carley // Clin Neurophysiol.-2011.-Vol. 112(9).-P. 1676- 1684.
121. Stanzione P. Age and stage dependency of P300 latency alterations in non-demented Parkinson's disease patients without therapy [Text] / P.Stanzione, R.Semprini, et al. // Electroenceph. and Clin. Neurophysiol. 2012. Vol. 108. - P. 80.
122. Trinka E. Delayed visual P3 in unilateral thalamic stroke [Text] / E.Trinka, J.Unterrainer, W.Staffen, N.W.Loscher, G.Ladumer. // European J. Neurol. – 2010, -Vol. 7(5).-P. 517-522.
123. Tzourio C. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging [Text] / C.Tzourio, C.Dufouil, P.Ducimetiere, A.Alperovitch // Neurology. - **2014**. - Vol. 53. - P. 1948 - 1952.
124. Vermeer S.E. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. [Text] / S.E.Vermees, N.D.Prins, T. den Heijer, A.Hofman, et al. // N Engl. J. Med. - 2013. - Vol. 348. - P. 1215-1222.
125. Wang L. Effect of interstimulus interval on visual P300in Parkinson's disease [Text] / L.Wang, T.Kuroiwa, T.Kamitani, et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2014. - Vol. 67. № 4. - P. 497 - 503.
126. Yamaguchi S. Event-related brain potentials in response to novel sounds in dementia [Text] / S.Yamaguchi, I.Tsuchiya, S.Yamagata et al. // Clin. Neurophysiol. - 2014. - Vol. 111. - P. 195 - 203.