

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СОСУДИСТОЙ И СМЕШАННОЙ ДЕМЕНЦИИ

Лобзин В.Ю., Одинак М.М., Фокин В.А., Воробьев С.В., Емелин А.Ю., Лупанов И.А.,
Кудяшева А.В., Соколов А.В.

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ», 194044 Санкт-
Петербург, ул. Академика Лебедева д.6

Контактный телефон: +7-911-911-41-48; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Резюме. Приведены результаты оценки церебрального метаболизма и корреляционные взаимозависимости с нейропсихологическим профилем пациентов при когнитивных нарушениях сосудистой, нейродегенеративной и смешанной этиологии. Установлено, что для пациентов с болезнью Альцгеймера характерно снижение концентрации креатина, глутамина/глутамата и повышение уровня лактата в переднем отделе поясной извилины, уменьшение содержания N-ацетиласпартата, креатина, глутамина/глутамата в среднем отделе поясной извилины, а также снижение концентрации N-ацетиласпартата, креатина, глутамина/глутамата и увеличение уровня инозитола в заднем отделе поясной извилины. Для больных с сосудистой деменцией было свойственно уменьшение содержания креатина и повышение концентраций лактата, холина в переднем отделе поясной извилины, снижение уровня N-ацетиласпартата, креатина, глутамина/глутамата и увеличение содержания холина в среднем отделе поясной извилины, а также меньшая концентрация N-ацетиласпартата, креатина, глутамина/глутамата и повышенное содержание холина в заднем отделе поясной извилины. Для пациентов со смешанной деменцией уровни N-ацетиласпартата и глутамина/глутамата были существенно ниже, чем в обеих вышеперечисленных группах пациентов, снижен уровень инозитола в переднем отделе поясной извилины и повышена концентрация холина в ее среднем отделе по сравнению с больными с болезнью Альцгеймера, а остальные показатели метаболизма заднего отдела поясной извилины имели промежуточное значение. Выявлена корреляционная взаимозависимость выраженности метаболических изменений поясной извилины и степени тяжести когнитивных нарушений.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, смешанная деменция, нейродегенеративная патология, магнитно-

резонансная спектроскопия, церебральный метаболизм, поясная извилина, нейropsychологическое исследование.

BRAIN METABOLIC CHANGES IN ALZHEIMER'S DISEASE, VASCULAR AND MIXED DEMENTIA

Lobzin V.Yu., Odinak M.M., Fokin V.A., Vorobyev S.V., Emelin A.Yu., Lupanov I.A.,
Kudyasheva A.V., Sokolov A.V.

Military-Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Abstract. *Results of evaluation of cerebral metabolic changes and correlation interdependence with neuropsychological profile of the patients with vascular, neurodegenerative and mixed etiology of cognitive impairment were presented in the article. It was established that the patients with Alzheimer's disease characterized by decrease of creatine, glutamine/glutamate level and increase of lactate level in the anterior part of cingulate gyrus, reduction of N-acetylaspartate, creatine, glutamine/glutamate in the middle part of cingulate, as well as decrease of concentrations of N-acetylaspartate, creatine, glutamine/glutamate and elevation of inositol level in the posterior cingulate gyrus. Patients with vascular dementia were characterized by decrease of creatine level and increase of lactate, choline concentration in anterior cingulate gyrus, reduction of N-acetylaspartate, creatine, glutamine/glutamate and increase of choline level in the middle cingulate, as well as low concentration of N-acetylaspartate, creatine, glutamine/glutamate and high level of choline in posterior part of the cingulate gyrus. Levels of N-acetylaspartate and glutamine/glutamate were significantly lower for the patients with mixed dementia than in both of the above groups of the patients, the level of inositol in the anterior cingulate was reduced and the concentration of choline in the middle cingulate was higher compared with the patients with Alzheimer's disease, and the remaining metabolic parameters of the posterior cingulate gyrus had an intermediate value. There were significant correlations between cingulate metabolic changes and severity of cognitive impairment.*

Key words: *Alzheimer's disease, vascular cognitive impairment, vascular dementia, mixed dementia, neurodegenerative pathology, magnetic resonance spectroscopy, cerebral metabolism, cingulate gyrus, neuropsychological examination.*

Введение. Нарушения интеллектуально-мнестических функций при заболеваниях головного мозга являются актуальной медико-социальной проблемой. С повышением средней продолжительности жизни и старением населения в целом, деменция постепенно становится приоритетной нозологической единицей для врачей различных специальностей, что, в основном, определяется увеличивающейся распространенностью как цереброваскулярной патологии, так и нейродегенеративных болезней [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения деменция – третье по частоте состояние среди причин смертности населения земного шара после заболеваний сердца и злокачественных новообразований. В 2012 г. в мире насчитывалось более 35 млн. больных деменцией, а к 2030 г. предполагается увеличение числа таких пациентов почти в два раза (до 56,7 млн.) [2]. Перспективы для терапии когнитивных расстройств предопределяет их выявление на додементных стадиях. Это обусловлено более высокой эффективностью раннего начала лечения, и соответственно, замедлением перехода таких нарушений в деменцию, а значит и более длительным сохранением социальной, бытовой и трудовой адаптации больных.

Появление такого метода диагностики как магнитно-резонансная (МР-) спектроскопия (МРС) дало возможность прижизненной и неинвазивной оценки изменений на биохимическом уровне. МРС основана на явлении так называемого «химического сдвига» резонансных частот различных химических соединений. В литературе представлены обширные данные по химическим сдвигам резонансных пиков для множества макромолекул. Оценка содержания в ткани отдельных веществ дает важную биологическую информацию о состоянии метаболизма головного мозга в целом. В частности, МР-сигнал N-ацетиласпартата (NAA) наиболее интенсивен в получаемом спектре. Его роль в метаболизме нервной ткани до конца не установлена. NAA может играть роль в энергетическом обмене, осморегуляции, принимать участие в липидном синтезе миелина, и традиционно рассматривается как маркер функциональной активности нейронов. Сведения о содержании NAA в головном мозге крайне противоречивы. По данным одних авторов NAA в значительно более высоких концентрациях обнаруживается в нейронах, нежели в глиальных клетках, в то же время в биохимической литературе, в основном, приводятся сведения о том, что концентрации NAA выше в сером веществе, чем в белом. МР-сигнал холина (Cho) характеризует общее содержание холина в единице объема мозговой ткани, включая нейромедиатор ацетилхолин, фосфохолин и фосфатидилхолин клеточных мембран. МР-сигнал от креатина (Cr) и фосфокреатина (Cr₂) характеризуется наличием полифазных пиков на МР-спектре. Динамическое обновление

богатых энергией фосфорных соединений в головном мозге происходит с высокой интенсивностью, в связи с чем содержание этих метаболитов характеризуется относительным постоянством и определяет состояние энергетического обмена. Лактат (Lac) является конечным продуктом анаэробного гликолиза, высокой интенсивностью которого характеризуется в основном мышечная ткань. Однако гликолиз, безусловно, не является основным путем энергетического синтеза для головного мозга, а его роль существенно возрастает при развитии гипоксии и последующей ишемии. В обычных же условиях количество лактата в головном мозге минимально и с трудом улавливается при помощи спектроскопии. Биологическая роль инозитола (миоинозитола) (Ins) связана с обменом фосфолипидов. Глутамат (Glu) – возбуждающий нейромедиатор, участвующий в обеспечении нейрональной пластичности, принимающий активное участие в церебральном метаболизме за счет участия в белковом и углеводном обмене головного мозга, стимуляции окислительных процессов, регуляции кислотно-основного состояния. Глутаматергическая нейротрансмиссия, лежащая в основе синаптической трансмиссии, играет важную роль в обеспечении процессов долговременной памяти [3, 4]. Глутаминовая кислота связывает образующиеся при перевозбуждении нейронов токсичные азотные соединения с образованием глутамина и последующей трансформацией амидного азота глутамина (Gln) в мочевины. Декарбоксилирование глутаминовой кислоты в нервной ткани приводит к образованию гамма-аминомасляной кислоты, являющейся важнейшим нейромедиатором, наибольшее содержание которого отмечается в коре головного мозга [5]. Поскольку на спектрограмме МР-сигналы от глутамата и глутамина трудноразличимы вследствие своего многокомпонентного состава, их часто рассматривают совместно и обозначают как Glx.

МР-спектроскопия широко применяется в оценке метаболического состояния ткани головного мозга при различной неврологической патологии. Показана значимая роль метода в ранней диагностике и прогнозировании течения ишемического инсульта [6], последствиях травм головного мозга [7]. Немаловажное значение имеет применение МРС и при нейродегенеративных заболеваниях [8].

Самые ранние МР-спектроскопические исследования по болезни Альцгеймера (БА) проводились с применением МРС «по фосфору» (^{31}P -МРС), что позволяло оценивать только наличие «каких-либо» нарушений фосфолипидов клеточной мембраны [9]. В 1992 году на аутопсийном материале умерших с БА впервые было показано снижение нейронального метаболита N-ацетиласпартата (NAA) с использованием МРС «по

водороду» ($^1\text{H-MPC}$) [10]. Проведенные вскоре прижизненные $^1\text{H-MP}$ -спектроскопические исследования у больных БА показали повышение соотношения миоинозитол/креатин (mI/Cr) при снижении соотношения NAA/Cr . В дальнейших исследованиях было установлено, что изменения этих соотношений вовсе не связаны с изменением абсолютного значения Cr [11, 12]. По уровням Cho при БА литературные сведения абсолютно противоречивы. В некоторых исследованиях показано повышение Cho или соотношения Cho/Cr [13, 14], в других – отсутствие каких-либо изменений в концентрации Cho или соотношения Cho/Cr [15]. Сниженные уровни глутамата и глутамина (Glx) были показаны в нескольких работах по БА [16, 17].

По данным ряда исследований снижение NAA или NAA/Cr коррелирует с тяжестью деменции, когнитивными нарушениями, поведенческими и психиатрическими симптомами [18, 19].

В большинстве $^1\text{H-MPC}$ исследований при БА используется одновоксельная методика. Её выбор обусловлен особенностями патофизиологических механизмов заболевания и техническими особенностями при исследовании медио-базального отдела височной доли – гиппокампа – области, наиболее рано и серьезно страдающей при болезни Альцгеймера. Другой зоной, представляющей интерес для изучения с помощью $^1\text{H-MPC}$ является поясная извилина и, в особенности, ее задние отделы. В этой области интенсивно агрегируется β -амилоидный белок, а по данным позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой наблюдается существенный гипометаболизм, что свидетельствует о раннем и значимом снижении синаптической активности даже у лиц с высоким риском БА (у носителей $\text{APOE } \epsilon 4/\epsilon 4$ на стадии додементных когнитивных расстройств) [20]. Раннее вовлечение в патологический процесс поясной извилины подтверждено и совсем недавними исследованиями с применением функциональной МРТ [21]. Представляют интерес сведения, полученные в исследованиях Kantarci K. (2013). На различных стадиях нейродегенеративного процесса соотношения различных метаболитов изменяются неравномерно. Соотношение mI/Cr повышается на самых ранних стадиях патологического процесса, в то время как соотношение NAA/Cr снижается уже на поздних стадиях БА [22].

В единичных исследованиях, посвященных оценке метаболизма при сосудистой деменции (CoD), показано снижение NAA и NAA/Cr . При этом индекс NAA/Cr у таких больных снижен значительно в области подкоркового белого вещества, по сравнению с пациентами с БА. Уровень NAA снижен у больных, перенесших инсульт с развитием

когнитивного дефицита. Такое снижение наблюдается даже в областях, не подверженных повреждению при инфаркте мозга. Таким образом, авторы рассматривают NAA/Cr как маркер своеобразной нейрональной дисфункции, наблюдающейся в областях, удаленных от основного ишемического очага. Соотношение mI/Cr в различных отделах коры головного мозга у пациентов может быть неизменным, в отличие от больных БА [23, 24]. Именно это соотношение предлагается некоторыми авторами в качестве дифференциального маркера двух патологических состояний [22].

Таким образом, сведения о применении МРС при различных формах когнитивных нарушений весьма противоречивы. Большинство авторов определяют снижение уровня NAA и соотношения NAA/Cr как наиболее специфичный маркер БА. Однако и в исследованиях по СоД приводятся данные о специфичности этих же метаболических изменений. Кроме того, полностью отсутствуют данные об изменении метаболизма при смешанной деменции (СмД).

Цель исследования. Оценить изменения метаболитов в поясной извилине у больных с когнитивными нарушениями сосудистого, нейродегенеративного и смешанного генеза.

Материалы и методы. Обследованы 68 больных с когнитивными нарушениями (52 мужчины и 16 женщин в возрасте $72,1 \pm 7,8$ лет) и 20 пациентов идентичного возраста без когнитивных нарушений и очагового поражения головного мозга, составивших контрольную группу. Больные были разделены на 3 группы: с болезнью Альцгеймера (20 человек), с сосудистой деменцией (39 пациентов) и со смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменцией – сочетанием болезни Альцгеймера и сосудистой деменции – 9 обследованных.

Всем больным выполнялось подробное нейропсихологическое исследование, направленное на комплексную оценку всех когнитивных функций. Применялись методики FCSRT (свободное и ассоциированное селективное распознавание) [25], MMSE (краткая шкала оценки психического статуса) [26], FAB (батарея методик для оценки лобной дисфункции) [27], методика рисования часов [28], 10 слов [29], 5 слов [30], символно-цифровая методика [31], воспроизведение литеpальных и категориальных ассоциаций [32], методика слежения, повторение цифр в прямом и обратном порядке [33], МоСА (монреальская методика оценки когнитивных функций) [34], CDR (клиническая рейтинговая шкала деменции) [23], шкала деменции Маттиса [35]. Группы пациентов с БА и СоД были сопоставлены по тяжести когнитивных нарушений.

С целью оценки церебрального метаболизма выполняли магнитно-резонансную спектроскопию по водороду с использованием МР-томографа «Magnetom Symphony» (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Для исследования была выбрана область, соответствующая поясной извилине, что обусловлено литературными сведениями о важной роли этой церебральной структуры в осуществлении познавательной деятельности за счет наличия большого числа функционально-анатомических взаимосвязей между структурами обоих полушарий, реализующими когнитивные функции. С учетом опыта различных исследований с целью оценки метаболического состава поясная извилина была условно разделена на 3 отдела: передний, средний и задний. Исследование проводилось с применением многовоксельной методики (с использованием CSI-последовательности) со значением «время/эхо» (TE) 30 мс. Размер одного вокселя составлял 10×10×15 мм. Использование такого подхода способствовало значительной редукции шума с целью построения наиболее оптимального спектра [36]. Полученные результаты оценивали при помощи построения параметрических карт содержания метаболитов и их соотношений, наложенных на контрольное изображение, с последующим построением спектров метаболитов для каждого вокселя. После анализа литературы для исследования были отобраны следующие метаболиты: NAA, Cho, Cr, Lac, Ins, Glx. Отдельно анализировались соотношения метаболитов NAA, Cho, Ins к Cr.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 8.0 (StatSoft, США) с применением критериев непараметрической оценки (критерия Манна–Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена).

Результаты и их обсуждение. После проведенного нейропсихологического исследования группы были сопоставлены по степени тяжести, однако отличались доминирующим паттерном когнитивных расстройств. Для пациентов с БА был характерен преимущественно мнестический характер нарушений высших корковых функций, а при СоД доминировали явления нейродинамических расстройств. Показатели церебрального метаболизма были определены в отдельности для каждой из исследуемых групп, их абсолютные значения были представлены в миллионных долях (ppm, pars per million) и характеризовали смещение сигнала метаболита относительно контрольного сигнала с известной резонансной частотой.

В таблице 1 отдельно представлены значения метаболитов поясной извилины в ее передних, средних и задних отделах.

Таблица 1

**Значения метаболитов в различных отделах поясной извилины у
обследованных больных, Me [Q25; Q75]**

Отдел поясной извилины	Мета- болит	БА	СоД	Контроль
Передний отдел	Cho	2,96 [2,89; 3,15]	3,12 [2,85; 3,43]*	2,74 [2,47; 3,13]
	NAA	5,45 [4,83; 5,84]	5,43 [4,99; 6,06]	6,18 [5,39; 6,99]
	Cr	3,17 [2,85; 3,62]**	3,22 [3,05; 3,52]**	3,71 [3,51; 3,85]
	Lac	1,61 [1,30; 1,98]**	1,50 [0,93; 1,93]**	0,80 [0,50; 1,25]
	Ins	1,81 [1,56; 2,08]	1,69 [1,43; 1,97]	1,77 [1,51; 1,97]
	Glx	0,37 [0,30; 0,41]*	0,52 [0,37; 0,70]	0,59 [0,36; 0,80]
Средний отдел	Cho	2,96 [2,54; 3,56]	3,23 [3,03; 3,45]*	2,87 [2,69; 3,10]
	NAA	5,52 [5,19; 5,96]**	5,64 [5,25; 6,16]**	6,54 [6,21; 6,86]
	Cr	3,14 [2,96; 3,41]**	3,31 [3,14; 3,54]**	3,75 [3,57; 3,96]
	Lac	1,59 [1,21; 1,94]**	1,38 [1,10; 1,55]**	0,60 [0,42; 0,73]
	Ins	1,85 [1,72; 2,05]	1,97 [1,85; 2,13]	1,88 [1,82; 1,98]
	Glx	0,37 [0,31; 0,46]**	0,50 [0,36; 0,64]*	0,64 [0,56; 0,68]
Задний отдел	Cho	2,86 [2,34; 3,36]	3,15 [2,86; 3,44]*	2,77 [2,44; 2,97]
	NAA	4,67 [3,98; 5,60]**	5,37 [4,81; 5,92]**	6,56 [5,37; 7,40]
	Cr	2,26 [1,69; 2,90]**	2,86 [2,16; 3,33]**	3,48 [3,20; 3,85]
	Lac	1,47 [1,18; 1,81]**	1,16 [0,95; 1,40]**	0,27 [0,13; 0,22]
	Ins	1,51 [1,33; 1,70]*	1,39 [1,23; 1,56]	1,28 [1,09; 1,53]
	Glx	0,21 [0,11; 0,29]**	0,31 [0,26; 0,35]**	0,45 [0,42; 0,47]

* – различия с контрольной группой, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

В переднем отделе поясной извилины как у пациентов с БА, так и с СоД установлено значимое снижение концентрации Cr и повышение Lac. Кроме того, для пациентов с БА было специфично снижение Glx, а при СоД повышение содержания Cho. При анализе содержания метаболитов в среднем отделе поясной извилины удалось установить снижение содержания NAA, Cr, Glx для обеих исследуемых групп, а также повышенное содержание Cho у пациентов с СоД. В заднем отделе поясной извилины в обеих группах снижалась концентрация NAA, Cr, Glx, при БА был повышен уровень Ins, а при СоД – уровень Cho. Таким образом, во всех цингулярных отделах наблюдалось развитие деструктивных изменений в мембранах нейронов со снижением их функциональной активности, а также признаки энергодефицита.

При сравнении содержания метаболитов в группах больных с БА и с СоД различия были показаны для задних отделов поясной извилины (Рис. 1). Такие сведения коррелируют с данными литературы и подтверждают первичное вовлечение именно этих отделов в нейродегенеративный процесс. У больных БА по сравнению с СоД был снижен уровень NAA, Cr, Glx, повышен уровень Lac. Интересен и тот факт, что уровень Glx у

пациентов с БА был снижен не только в заднем, но и в остальных отделах поясной извилины. Полученные данные свидетельствуют о снижении функциональной активности нейронов вследствие более выраженного дефицита макроэргов, возникающего на фоне нарушения цикла трикарбоновых кислот при БА.



Рис.1. Концентрация метаболитов в заднем отделе поясной извилины

Учитывая патогенетические особенности развития нейродегенеративного процесса и его взаимосвязь с цереброваскулярным повреждением, представлялось целесообразным изучить метаболические паттерны и при смешанной деменции.

Для пациентов со смешанной деменцией были достаточно специфичными некоторые отличия в уровне метаболитов поясной извилины. В частности уровни NAA и Glx у таких больных были существенно ниже, чем при БА и СоД. По всей вероятности, при СмД на фоне более выраженного снижения функциональной активности нейронов компенсаторно происходило снижение синтеза глутамата в ответ на гиперстимуляцию постсинаптических NMDA-рецепторов. Остальные метаболические показатели заднего отдела поясной извилины имели промежуточные значения между БА и СоД. При сравнении группы больных со СмД и с БА дополнительно удалось выявить снижение уровня Ins в переднем отделе поясной извилины и повышение Cho в ее среднем отделе, что может рассматриваться в качестве косвенного признака более выраженного нарушения работы синаптического аппарата.

Особый интерес представляют результаты корреляционного анализа с целью сопоставления когнитивных нарушений и нарушения метаболизма. Корреляции по различным нейропсихологическим шкалам были получены для различных метаболитов во всех отделах поясной извилины. Однако учитывая постепенный и относительно равномерный характер прогрессирования нарушений метаболизма именно при БА, было целесообразным учитывать взаимосвязи при этом нозологическом варианте деменции. Выявлено большое количество взаимозависимостей, большинство из которых были сильными или средней силы. Основные корреляции характеризовали нарушения метаболизма в задних отделах поясной извилины (таблица 2).

Таблица 2

Основные корреляционные взаимосвязи между уровнем церебральных метаболитов заднего отдела поясной извилины и результатами оценки когнитивных функций по различным нейропсихологическим шкалам

Метаболиты	Методика	r
NAA	Символьно-цифровой тест	0,70
Cr	Методика слежения В	0,84
	Символьно-цифровой тест	-0,66
	Тест 10 слов	-0,59
Lac	Тест 5 слов	-0,76
	Литеральные ассоциации	-0,64

Примечание: r – значения коэффициента корреляции Спирмена при $p < 0,05$.

Среди массива взаимосвязей нами были отобраны изменения соответствующие паттерну метаболических расстройств при БА. Оказалось, что преимущественно мнестические нарушения (по результатам тестов «5 слов» и «литеральных ассоциаций») сопряжены с увеличением уровня лактата, а следовательно, с прогрессирующими явлениями эксайтотоксичности на фоне развивающегося метаболического лактат-ацидоза. Нейродинамические расстройства были более выражены при снижении концентрации NAA и креатина, что может быть связано с повышением уровня внутриклеточного кальция, сопровождающимся вторичным повреждением мембран митохондрий.

С учетом полученных литературных сведений об изменении соотношений различных метаболитов при деменциях, представляло интерес исследование уровней NAA/Cr, Cho/Cr, Ins/Cr (Таблица 3).

Таблица 3

Соотношения основных метаболитов в заднем отделе поясной извилины при деменциях

Соотношение	БА	СоД	СмД	Контроль
NAA/Cr	2,15±0,54	1,96±0,44	1,73±0,42	1,91±0,45
Cho/Cr	1,47±0,69*	1,19±0,39*	1,36±0,23*	0,81±0,18
Ins/Cr	0,76±0,31*#	0,51±0,15*	0,57±0,09*	0,37±0,08

Примечание: * – различия с контрольной группой, $p < 0,01$, # – различия с группой больных с сосудистой деменцией, $p < 0,01$.

Несмотря на противоречивые литературные данные об изменении соотношения NAA/Cr при деменциях, в нашем исследовании не было показано различий по этому показателю среди групп больных с деменцией, хотя по отдельности эти метаболиты были существенно изменены (снижены уровни как NAA, так и Cr). Вместе с этим, достаточно информативным оказалось изменение соотношений Cho/Cr и Ins/Cr. Данные соотношения были повышены при всех рассматриваемых нозологических формах когнитивных нарушений и, в особенности, при БА. При сопоставлении значений между группами пациентов с БА и с СоД было показано, что соотношение Ins/Cr достоверно выше именно при БА. Полученные результаты соответствуют сведениям К. Kantarci [22] о важной роли оценки этого соотношения при БА и особенно при ее додементных формах.

Тем не менее, при СмД соотношения вышеуказанных метаболитов не отличались от таковых в группах с БА и СоД и, кроме того, были максимально к ним приближены (по соотношению Cho/Cr $p = 0,97$). Это свидетельствует о том, что по мере присоединения нейродегенеративного процесса к цереброваскулярному повреждению соотношения метаболитов также изменялись и в большинстве случаев характеризовались промежуточными значениями между БА и СоД.

Заключение. Таким образом, в результате оценки церебрального метаболизма в различных отделах поясной извилины удалось установить закономерности изменения определенных соединений при когнитивных нарушениях различной этиологии. Для больных со всеми рассматриваемыми формами когнитивных расстройств было характерно снижение уровня NAA и креатина, что характеризовало нарушение функциональной активности нейронов на фоне энергодефицита. Для пациентов с БА было специфично снижение глутамата/глутамина и повышение лактата, что вероятно было опосредовано глутамат-индуцированной эксайтотоксичностью (Рис. 2А).

Для больных СоД в большей степени было свойственно повышение уровня холина во всех отделах поясной извилины, что определялось массивной деструкцией мембран нервных клеток, сопровождающейся увеличением уровней свободного холина и фосфатидилхолина при диффузном цереброваскулярном повреждении (Рис. 2Б).

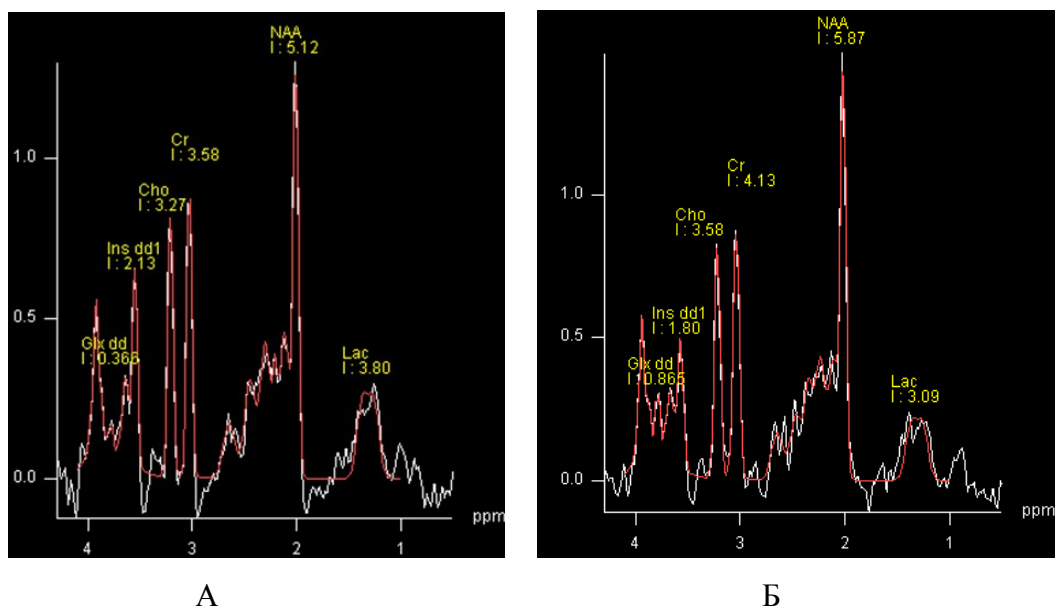


Рис. 2. Спектрограмма метаболитов заднего отдела поясной извилины у больных БА (А) и СоД (Б).

Специфичными для СМД изменениями были выраженное снижение NAA и повышение холина, что подтверждает взаимоотношающийся эффект нейродегенеративного и цереброваскулярного повреждения на нейрональный метаболизм и деструкцию клеточных мембран.

Метаболические изменения головного мозга при различных вариантах когнитивных нарушений имеют общие закономерности развития преимущественно за счет прогрессирующего клеточного энергодефицита и дисфункции клеточных мембран при ишемии. Для нейродегенеративных форм интеллектуально-мнестических расстройств большее значение имеют явления нарушений внутриклеточного ионного обмена и эксайтотоксичности. При присоединении цереброваскулярного повреждения к нейродегенерации у больных со смешанной деменцией наблюдается значительное ухудшение функциональной активности нейронов и прогрессирующее нарушение холинергической нейромедиации.

Литература

1. Лобзин В.Ю. Сосудистая деменция / В.Ю. Лобзин, М.М. Одинак, А.Ю. Емелин // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2004. – №1 (11). – С. 120–124.
2. World Health Organization. Dementia: A public health priority. – Geneva: World Health Organization, 2012. – 18 p.

3. Литвиненко И.В. Патогенетические основы формирования когнитивных и психотических нарушений при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – Т.104, № 4. – С. 76-80.
4. Литвиненко И.В. Возможности фармакологической модуляции церебральной глутаматергической системы в терапии сосудистых когнитивных нарушений / И.В. Литвиненко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 9. – С. 29–35.
5. Ашмарин И.П. Биохимия мозга / И.П. Ашмарин [и др.]. – СПб.: Изд-во С-Пб ун-та, 1999. – 328 с.
6. Труфанов А.Г. Магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике метаболических изменений головного мозга при ишемическом инсульте: дис. ... канд. мед. наук / А.Г. Труфанов. – СПб.: ВМедА, 2009. – 151 с.
7. Воробьев С.В. Применение магнитно-резонансной спектроскопии в рамках патогенетической диагностики посттравматических когнитивных нарушений / С.В. Воробьев [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. - №3 (43). – С. 11-15.
8. Одинак М.М. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений / М.М. Одинак [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика: спецвыпуск «Когнитивные и другие нервно-психические расстройства». – 2012. - № 2. – С. 51–55.
9. Pettegrew J. Correlation of phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and morphologic findings in Alzheimer's disease / J. Pettegrew [et al.] // Arch. Neurol. – 1988. – Vol. 45 (10). – P. 1093–1096.
10. Klunk W. N-acetyl-L-aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain: a preliminary proton nuclear magnetic resonance study / W. Klunk [et al.] // Neurology. – 1992. – Vol. 42 (8). – P. 1578–1585.
11. Parnetti L. Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging / L. Parnetti [et al.] // Mech. Ageing Dev. – 1997. – Vol. 97 (1). – P. 9–14.
12. Schuff N. Selective reduction of N-acetylaspartate in medial temporal and parietal lobes in AD / N. Schuff [et al.] // Neurology. – 2002. – Vol. 58 (6). – P. 928–935.
13. Kantarci K. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a 1H MRS study / K. Kantarci [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 55 (2). – P. 210–217.

14. Pfefferbaum A. In vivo spectroscopic quantification of the N-acetyl moiety, creatine, and choline from large volumes of brain gray and white matter: effects of normal aging / A. Pfefferbaum [et al.] // *Magn. Reson. Med.* – 1999. – Vol. 41 (2). – P. 276–284.
15. Rose S. A ¹H MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression / S. Rose [et al.] // *Magn. Reson. Imaging.* – 1999. – Vol. 17 (2). – P. 291–299.
16. Antuono P. Decreased glutamate 1 glutamine in Alzheimer's disease detected in vivo with (1)H-MRS at 0.5 T / P. Antuono [et al.] // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56 (6). – P. 737–742.
17. Hattori N. Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's disease / N. Hattori [et al.] // *Neuroreport.* – 2002. – Vol. 13 (1). – P.183–186.
18. Kantarci K. ¹H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / K. Kantarci [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2002. Vol. 8 (7). – P. 934–942.
19. Shinno H. A decrease in N-acetylaspartate and an increase in myoinositol in the anterior cingulate gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease / H. Shinno [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2007. – Vol. 260 (1–2). – P. 132–138.
20. Minoshima S. Imaging Alzheimer's disease: clinical applications / S. Minoshima // *Neuroimaging Clin. N. Am.* – 2003. – Vol. 13 (4). – P. 769–780.
21. Воробьев С.В. Функциональная магнитно-резонансная томография как метод оценки состояния когнитивных функций / С.В. Воробьев [и др.] // *Вестн. Росс. воен.-мед. акад.* – 2011. – №4 (36). – С. 7–13.
22. Kantarci K. Magnetic Resonance Spectroscopy in Common Dementias / K. Kantarci // *Neuroimag. Clin. N. Am.* – 2013. – Vol. 23. – P. 393–406.
23. Hughes C. A new clinical scale for the staging of dementia / C. Hughes [et al.] // *Br. j. psychiatry.* – 1982. – Vol. 140. – P. 566–572.
24. Shiino A. The profile of hippocampal metabolites differs between Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia, as measured by proton magnetic resonance spectroscopy / A. Shiino [et al.] // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 2012. – Vol. 32 (5). – P. 805–815.
25. Grober E. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia / E. Grober [et al.] // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54, № 4. – P. 827–832.

26. Folstein M. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. Folstein, S. Folstein, P. McHugh // J. psychiatr. res. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189–198.
27. Dubois B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside / B. Dubois [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 1621–1626.
28. Sunderland T. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity / T. Sunderland // J. Am. geriatr. soc. – 1989. – Vol. 37, № 8. – P. 725–729.
29. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А.Р. Лурия. – 2-е доп. изд. – М.: Изд-во МГУ, 1969. – 504 с.
30. Grober E. Screening for dementia by memory testing / E. Grober [et al.] // Neurology. – 1988. – Vol. 38, № 6. – P. 900–903.
31. Smith A. Symbol-digit modalities test (SDMT) manual / A. Smith. – Los Angeles: Western psychological services, 1982. – 14 p.
32. Kazdin A. Single-case research designs: methods for clinical and applied settings / A. Kazdin. – New York, NY: Oxford University Press, 1982. – 55 p.
33. Wechsler D. Standardized memory scale for clinical use / D. Wechsler // J. psychol. – 1945. – Vol. 19, № 1. – P. 87–95.
34. Nasreddine Z. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. Nasreddine [et al.] // J. amer. geriatr. soc. – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699.
35. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient in geriatric psychiatry / S. Mattis // In: Bellak L., Karasu T., eds. Geriatric psychiatry: a hand book for psychiatrists and primary care physicians. – New York: Grune and Stratton, 1976. – P. 77–121.
36. Фокин В.А. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике, мониторинге и прогнозе ишемического инсульта: дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Фокин. – СПб.: ВМедА, 2008. – 294 с.