

## **ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА МЕТОДА ЭЭГ С КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКОЙ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СОСУДИСТОГО И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ХАРАКТЕРА УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

**Ефремов В.В.<sup>1</sup>, Залевская А.И.<sup>1</sup>, Ефремов К.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru*

Методы структурной и функциональной нейровизуализации в настоящее время широко используются в клинических и экспериментальных исследованиях для диагностики болезни Альцгеймера и сосудистой деменции благодаря своей информативности и диагностической ценности. В проведенном обзоре особое внимание уделялось важности применения современных диагностических методов функциональной нейровизуализации как при ранних, так и при клинически развернутых формах деменций. Однако ввиду диагностических особенностей не каждый метод способен выявить ранние морфологические изменения, являющиеся ранним маркером деменции и БА. По результатам нашего литературного обзора, с помощью метода ЭЭГ с когнитивной нагрузкой проведено немало исследований и найдены ранние маркеры болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, что позволяет использовать этот метод как предиктор манифестации заболевания. Однако, по результатам проведенного нами анализа, найдено недостаточное количество работ с использованием ЭЭГ с когнитивной нагрузкой в отношении выявления синдрома умеренных когнитивных расстройств цереброваскулярной этиологии. Нами представляется целесообразным внедрение этого метода в комплекс ранней диагностики умеренных когнитивных расстройств, что позволит снизить затраты на дополнительные методы обследования и своевременно назначить патогенетическое лечение.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, умеренные когнитивные нарушения, сосудистая деменция, электроэнцефалография (ЭЭГ), маркеры когнитивного снижения.

## **JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF EEG METHOD WITH COGNITIVE LOAD FOR EARLY DIAGNOSTICS OF VASCULAR AND NEURODEGENERATIVE CHARACTER OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT**

**Efremov V.V.<sup>1</sup>, Zalevskaya A.I.<sup>1</sup>, Efremov K.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*FGBOU VO "Rostov state medical university Ministry of Health of Russia", Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru*

The methods of structural and functional neuroimaging are now widely used in clinical and experimental studies for the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia due to their informativeness and diagnostic value forms of dementia. However, due to the diagnostic features, not every method is able to reveal. It is early morphological changes, which are an early marker of dementia and AD. According to the results of our literature review, a large number of studies were carried out using the EEG method with cognitive load and early markers of Alzheimer's disease and vascular dementia were found, which makes it possible to use this method as a predictor of disease manifestation. However, according to the results of our analysis, we found an insufficient number of studies using EEG with cognitive load in relation to the detection of the syndrome of moderate cognitive disorders of cerebrovascular etiology. We consider it expedient to introduce this method into the complex of early diagnosis of mild cognitive impairment, which will reduce the cost of additional examination methods and promptly prescribe pathogenetic treatment.

Keywords: Alzheimer disease, mild cognitive impairment, vascular dementia, electroencephalography(EEG), markers of cognitive decline.

Согласно оценке многочисленных исследований, неуклонно увеличивается распространенность цереброваскулярной патологии среди лиц молодого и пожилого возраста, также отмечается увеличение частоты прогрессирования умеренных сосудистых когнитивных нарушений до степени деменции. Темпы прогрессирования наблюдаются в

течение года примерно у 15% пациентов, через 3 года - у 50%, через 6 лет - у 80% [1]. Клинические проявления сосудистых поражений мозга отличаются значительной вариативностью, они могут быть представлены как легкими симптомами церебральной дисциркуляции, так и значительными интеллектуально-мнестическими расстройствами и деменцией.

Основную массу цереброваскулярных заболеваний занимают хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), известные в нашей стране и отечественной научной литературе под термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), предложенным в 1950-х годах Е.В. Шмидтом и Г.А. Максудовым [2]. ХНМК в иностранной литературе чаще встречаются под термином «сосудистые когнитивные нарушения». Нарушение когнитивных функций - один из наиболее часто встречаемых симптомов неврологических заболеваний. Дефиниция когнитивных нарушений весьма вариативна, что закономерно затрудняет раннюю диагностику и соответственно профилактику исхода в тяжелые когнитивные расстройства - деменцию. Необходима методика эффективной и ранней диагностики когнитивного дефицита, еще на додементной стадии его развития. Современные издания по нейрогериатрии все чаще используют термин «умеренные когнитивные расстройства» (УКР). Таковыми являются расстройства памяти и других высших мозговых функций, как правило, у пожилого человека, осознаваемые им субъективно и подтверждаемые объективно; данные расстройства превышают возрастную норму, но не мешают повседневной активности человека [3]. Термин «УКР» (англ. mild cognitive impairment) вошел в МКБ-10 в качестве самостоятельной диагностической позиции и является клинически гетерогенным состоянием [3; 4].

Ввиду клинической неоднородности синдрома УКР его идентификация может быть сложна. В настоящее время по-прежнему диагностика болезни Альцгеймера происходит лишь на этапе деменции. Клиническая реальность такова, что установление диагноза БА на этапе УКР - очень редкая практика, что закономерно ведет к позднему назначению патогенетической терапии.

Для облегчения диагностики УКР в дополнение к неврологическому обследованию следует проводить нейропсихологическое тестирование с использованием шкал, таблиц и тестов для оценки глубины когнитивного дефицита (MMSE, МОСА, методика запоминания 10 слов, таблицы Шульте, батарея тестов при лобной дисфункции и др.), а также шкалы для оценки степени выраженности поведенческих и аффективных расстройств (HADS).

Превентивная диагностика наиболее актуальна для лиц из групп риска по развитию сосудистых заболеваний головного мозга, что обеспечит своевременное назначение профилактических мероприятий даже при отсутствии субъективных жалоб и объективно

выявляемого неврологического дефицита. Тем самым станет возможным остановка или замедление развития патологического процесса и, что немаловажно, сохранение трудовой деятельности [5]. Существуют различные методы диагностики (электрофизиологические - ЭЭГ, нейровизуализационные - фМРТ, ПЭТ и др.), задачами которых является изучение активности центров мозга, отражающих переработку информации. У каждого метода имеются свои достоинства и недостатки, нюансы стоимости использования, а также тонкости обслуживания.

#### Цель работы

Проанализировать основные современные методики диагностики цереброваскулярных заболеваний, с учетом их плюсов и минусов относительно обнаружения ранних морфологических изменений головного мозга, осветить основные преимущества использования метода когнитивной ЭЭГ для ранней диагностики цереброваскулярной патологии.

Ведущую роль среди структурных визуализационных методик исследования, позволяющих оценить патоморфологию сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, занимают мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Две наиболее важные задачи решаются с помощью этих методов: 1) поиск заболеваний, вызывающих когнитивные нарушения, но поддающихся лечению (болезнь Хакима-Адамса, новообразование головного мозга, артериовенозная мальформация); 2) выявление топографии и степени выраженности атрофии ткани мозга, а также ранних маркеров цереброваскулярного заболевания [6; 7]. При болезни Альцгеймера (БА) в картине МРТ преобладает церебральная атрофия, в структуре которой формируется расширение как желудочковой системы, так и субарахноидальных пространств. Интенсивность общей корковой атрофии не так патогномична для БА, как выраженность височно-теменной атрофии коры головного мозга [8; 9]. По данным многочисленных исследований с использованием МРТ, наиболее значительные атрофические изменения серого вещества обнаруживаются у больных с БА по сравнению с контрольной группой. По результатам проспективных исследований, в динамике отчетливо прослеживается прогрессирование атрофических изменений. Замечено, что на ранних стадиях БА первичные нейродегенеративные изменения наблюдаются в сером веществе медиобазальных отделов височной и теменной доли. Следующим этапом возникает дегенерация плотности белого вещества мозолистого тела, а именно ассоциативных и комиссуральных волокон. Атрофические изменения лобных и височных долей наиболее часто встречаются при фронтотемпоральных дегенерациях. В то время как выраженная атрофия гипоталамуса, mesencephalon и затылочной доли, при отсутствии изменений в

гиппокампе и височной коре, являются признаками деменции с тельцами Леви. Методы структурной нейровизуализации доказали свою эффективность применения при сосудистых когнитивных нарушениях. МР-картина при сосудистых когнитивных нарушениях в зависимости от патогенеза заболевания может выглядеть следующим образом: это могут быть множественные кортикальные либо субкортикальные очаги ишемии (мультиинфарктная деменция) или локальные постишемические узелки, с локализацией в мнестико-интеллектуальных областях мозга (таламус, базальные ганглии, медиобазальные отделы лобных и височных долей, угловая извилина) [10]. В исследовании Seo S.W. и соавт. (2010) было обнаружено истончение коры лобной, височной и затылочной области у пациентов с УКР [11]. У таких пациентов также выявляется большая степень поражения белого вещества в сравнении с гиппокампом, что связано с прогрессированием деменции [12].

Однако наиболее частой причиной сосудистой деменции (СД) является микроангиопатия, что приводит к появлению диффузного лейкоареоза в сочетании с мелкими субкортикальными очагами постгеморрагий и лакунарными инфарктами. Патология белого вещества и лакунарные инфаркты - главные патогномоничные признаки микроангиопатии на МРТ. В исследовании Н.Н. Яхно и соавт. [13] по результатам сравнительного анализа МР-проявлений цереброваскулярной патологии были выявлены три фактора развития и патоморфологии СД: диффузная кортикальная атрофия, многочисленные кортикальные и субкортикальные лакунарные инфаркты и расширение боковых желудочков. Степень выраженности нарушений когнитивного статуса находится в прямой зависимости от локализации очагов лейкоареоза (лобные и теменные доли), лакунарных очагов и интенсивности расширения желудочковой системы мозга. Многочисленными исследованиями подтверждена корреляция между поражением белого вещества лобных и теменных долей и когнитивными расстройствами. У пациентов с локальными очагами изменений белого вещества при МРТ отмечался низкий риск развития когнитивных нарушений в противовес лицам с ранними обширными очагами. Использование структурных методов нейровизуализации для диагностики нейродегенеративных изменений имеет ряд недостатков ввиду низкой специфичности диагностики. Такие патоморфологические изменения, как церебральная атрофия и расширения желудочков мозга могут быть симптомом как прогрессирования сосудистого процесса, так и нейродегенерации. Таким образом, происходит развитие более чувствительных функциональных методов: позитронно-эмиссионной (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), а также ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ - в сочетании с рентгеновской компьютерной томографией. Европейская федерация

неврологических обществ (EFNS, European Federation of Neurological Societies) рекомендует использовать перфузионные ОФЭКТ- и ПЭТ- исследования с целью установления диагноза БА в неоднозначных случаях, а также для оценки стадии и степени выраженности проявлений заболевания [14; 15]. По результатам одного из таких исследований (Кондаков А.К и соавт., 2018), с применением перфузионной ОФЭКТ головного мозга были выявлены различные особенности распределения радиофармпрепарата (РФП) эксаметазима [16], что позволило дифференцировать болезнь Альцгеймера с другими типами деменций. Также в данном исследовании был введен термин «теменно-базальный индекс», основанный на характеристиках и расчете уровня мозгового кровотока в патогномичных для БА регионах головного мозга. Расчет ТБИ позволяет исключить БА у пациентов, проходящих перфузионную ОФЭКТ мозга с чувствительностью 78,1% и специфичностью 61,8% при использовании дифференцирующего уровня ТБИ. Полученные результаты не противоречат выводам широкомасштабного исследования Trollor et al., в котором снижение перфузии в теменной области было названо основным отличием между БА и здоровыми субъектами. Ввиду усовершенствования в настоящее время новых критериев диагностики БА, ПЭТ также используется как один из методов раннего выявления заболевания [17].

Установлено, что наиболее яркие изменения при БА происходят в доминантном полушарии, преимущественно в неокортексе (височная и теменная кора, задняя поясная извилина), где отмечается регресс церебральных метаболических процессов. Таламус, базальные ганглии, мозжечок и кора остаются сохранными относительно патологических изменений [18]. При фронтотемпоральной деменции изменения возникают в лобной коре, фронтальных и медиальных отделах височной коры. Двусторонний темпоро-париетальный дефицит метаболизма, сходный с изменениями при БА, возникает при деменции с тельцами Леви, но при этом больше страдают затылочная кора и мозжечок [19]. Точечные, расположенные в хаотичном порядке, очаги измененного метаболизма характерны для сосудистых когнитивных расстройств, они обнаруживаются в белом веществе лобных долей и коре, особенно патологическому процессу подвержены поясная и верхняя лобная извилины, также часто поражаются и мозжечок, и субкортикальные структуры [19; 20]. Для пациентов с субкортикальными инфарктами выявлена интересная корреляционная связь между снижением метаболизма и тяжестью когнитивных нарушений, причем наиболее существенные изменения наблюдаются в правой лобной доле [21].

Кроме того, ранним маркером когнитивных нарушений также является обнаружение двустороннего и правостороннего снижения метаболизма в лобных отделах у пациентов с подкорковыми лакунарными инфарктами. Для превентивной диагностики БА высокочувствительным и специфичным методом диагностики является ПЭТ. С целью

выявления патофизиологических признаков альцгеймеровской патологии с высокой чувствительностью и специфичностью рекомендовано использовать ПЭТ с различными лигандами амилоида. Лигандом амилоида является питтсбургское вещество Pittsburgh Compound-B (PIB), оно наиболее часто применяется ввиду способности к эффективному выявлению патофизиологических признаков альцгеймеровской патологии [22]. Результаты прижизненных исследований с применением аутопсии показали сильную корреляционную связь между степенью связывания PIB с амилоидом и гистологически верифицированным амилоидным белком [23].

По данным проспективных исследований, количество связываемого PIB амилоида по мере прогрессирования заболевания значительно повышается у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Все это позволяет рассматривать ПЭТ с PIB в качестве метода ранней, доклинической, диагностики БА.

Суть методики функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) построена на изменении магнитно-резонансного сигнала относительно колебания уровня кислорода в крови-феномен BOLD-contrast (blood oxygenation level dependent contrast). Нарастание нейрональной активности вызывает ускорение метаболизма, что соответственно усиливает скорость потребления кислорода. На основании вышеописанного можно сделать вывод, что определенный стимул активирует определенную группу нейронов, «ответственную» за данный стимул. При этом отмечается зональное распределение магнитно-резонансного сигнала, тем самым с помощью статистической обработки становится возможным построить топографические карты активизации определенных областей мозга. Во всем мире фМРТ стандартизированно используется для обследования заболеваний, сопровождающиеся когнитивными нарушениями.

При БА фМРТ обнаруживает снижение активности нейронов в лобной и височной области по сравнению с контрольной группой [24], также пробы на ассоциативную память у пациентов с легкой формой БА демонстрируют достоверное снижение активности в области гиппокампа справа [25; 26]. В прочих исследованиях патологические изменения также локализованы в области первичной зрительной коры и островка. При УКР патологические изменения обнаруживаются по сравнению со здоровыми испытуемыми в обеих средних лобных извилинах, левой теменной доле, передней области левой поясной извилины, хвостатом ядре справа.

Установлено, что использование когнитивной нагрузки в момент обследования повышает качество диагностики. Любая умственная деятельность наряду с процессами обработки когнитивной информации вызывает увеличение потребления энергетических ресурсов. Устройство центральной нервной системы (ЦНС) таково, что ментальные

процессы в условиях когнитивных нагрузок в норме защищены от небольших изменений функционального состояния резервами кровоснабжения. Однако в случае возникновения стресса центральные энергетические механизмы мобилизуются, что отражается на решении когнитивных задач. В случае изменений микроциркуляции чувствительность ЦНС к умственным нагрузкам повышается, что коррелирует с недостаточностью энергетических резервов. При старении и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) анаэробные процессы усиливают свое влияние на энергетическое обеспечение когнитивной деятельности [26].

Усиление гликолиза пропорционально росту уровня постоянного потенциала (УПП). В исследовании Ruff R.M. (1997) проводился БСО-тест (проба быстрых словесных ответов) наряду с анализом показателей КТ-перфузии и УПП у больных ДЭ, во время выполнения пробы быстрых словесных ответов (БСО) [27]. БСО тест был разработан для изучения когнитивных, а также интеллектуальных функций. Ранее с помощью фМРТ и ПЭТ у здоровых добровольцев уже было обнаружено локальное повышение мозгового кровотока в левой префронтальной области при тесте БСО [28]. Метод КТ-перфузии позволяет достаточно точно оценить характеристики перфузии выделенной области с помощью количественных показателей. Также электрофизиологическая оценка энергетических процессов проводится при помощи регистрации уровня постоянного потенциала (УПП). По современным представлениям, состояние кислотно-основного баланса по обе стороны гематоэнцефалического барьера оказывает прямое влияние на показатель УПП. Таким образом, на поверхности головы становится возможной регистрация медленной электрической активности в интегрированном виде, возникающей на границе гематоэнцефалического барьера. Выполнение БСО у здоровых испытуемых вызывает генерализованное повышение УПП [29].

Изменения мозговой перфузии и энергетического обмена позволяют лучше понять процессы, происходящие в головном мозге при когнитивной деятельности, что необходимо для их изучения. Уменьшение активности в обеих височных областях во время выполнения теста БСО было показано на протяжении позитронно-эмиссионного исследования, проведенного на здоровых испытуемых. Подобная обратная корреляционная связь найдена с отклонением УПП в левой центральной области во время выполнения пробы БСО и словесной продукцией.

Функциональная транскраниальная ультразвуковая доплерография (ФТКУЗДГ) является современной, неинвазивной и доступной методикой высокого временного разрешения. Как и любая методика, данный метод имеет свои достоинства и недостатки. К очевидным плюсам ФТКУЗДГ относятся: отсутствие влияния на качество исследования движений пациента, наличие металла, татуировок на теле пациента не повлияет на

проведение исследования, метод доступен лицам с клаустрофобией. К существенным минусам ФТКУЗДГ относится низкое пространственное разрешение в пределах одного полушария, тем самым ограничивается использование исследования для выявления внутриполушарных различий. В последние годы в многочисленных исследованиях ФТКУЗДГ все чаще находит применение с использованием когнитивных нагрузок для определения функциональной специализации полушарий. В ряде исследований с применением ФТКУЗДГ представлены данные, демонстрирующие выраженную функциональную активность левого полушария в отношении обработки вербальных стимулов, а также преобладающую активность правого полушария (относительно левого) при переработке зрительно-пространственной и других типов невербальной информации. Для определения латеральной специфичности полушарий в отношении вербальных функций проводились когнитивные нагрузки с предъявлением различных вариантов стимульного материала [30].

D.A. Washburn и соавт. [31] в своем обзоре, включающем в себя анализ различных методов нейровизуализации, пришли к выводу что ФТКУЗДГ не способна измерить напрямую нейрональную активность при выполнении когнитивных операций, а лишь измеряет скорость кровотока, указывающую на активацию нейронов в области перфузии, связанную с процессами ментальной активности. По этому принципу проведено исследование, целью которого являлось измерение интенсивности кровотока в задних мозговых артериях и степени перфузии затылочной коры у лиц с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера при визуальной стимуляции, что выявило сниженную реактивность сосудов у пациентов с сосудистой деменцией; тем самым данный метод может быть применен для дифференциальной диагностики этих патологий. Минусом является использование метода при уже манифестировавшем заболевании, а не на стадии УКР. Опубликованы работы, посвященные диагностике УКР и болезни Альцгеймера с помощью методики ФТКУЗДГ. По результатам 9-го Международного конгресса по сосудистой деменции (Любляна, Словения, октябрь 2015 г.) приводится пример необходимости использования ФТКУЗДГ и показателя arterial spin labeling (ASL) - метод спиновой маркировки артериальной крови, в качестве нейрофизиологических маркеров нормального старения, сосудистых когнитивных нарушений (УКР) и болезни Альцгеймера (БА). ASL – развивающийся неинвазивный метод оценки перфузии при различных заболеваниях ЦНС. Для такой оценки используют несколько показателей: объем мозгового кровотока (Cerebral Blood Volume, CBV), церебральный кровоток (Cerebral Blood Flow, CBF) и среднее время циркуляции (Mean Transit Time, MTT). Последовательность ASL позволяет оценить значение CBF [32]. В работе Malojčić B. (2017) [33] рассмотрены плюсы использования ФКУЗДГ для



оценки морфопатологических и функциональных изменений сосудистой сети на наличие микроангиопатии и гипоперфузии.

Таким образом, тенденция к увеличению числа заболеваний, сопровождающихся развитием деменции, побуждает к разработке более четких критериев к выбору метода функциональной нейровизуализации. Для выполнения этих условий необходимо проведение углубленного сбора анамнеза, тщательное исследование когнитивной сферы с помощью нейропсихологического тестирования. Рутинные КТ и МРТ нечувствительны в отношении мягких изменений, характерных для ранних стадий заболевания, в этих случаях целесообразно использование функциональных методов. Также функциональная нейровизуализация приобретает значение для дифференциальной диагностики деменции при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, лобно-височная дегенерация, сосудистая деменция, деменции с тельцами Леви. Наибольшую информативность ОФЭКТ, по нашему мнению, демонстрирует при подозрении у пациента СД, с целью разграничения ее с другими типами деменций, а ПЭТ наиболее чувствительна при первично-дегенеративных процессах, в частности деменции альцгеймеровского типа. Наиболее перспективно для клинической практики использование функциональных нейровизуализационных методов при наличии умеренных когнитивных нарушений, что дает возможность разграничить основной патофизиологический процесс, при минимальных морфологических изменениях. На настоящий момент таким методом является ПЭТ с РВ при ранних стадиях БА. Использование фМРТ на доклинических стадиях нецелесообразно ввиду неполной оптимизации методики предъявления когнитивного стимула, что приведет к низкой информативности результатов. Топографию метаболических и перфузионных изменений наиболее эффективно способны продемонстрировать ПЭТ с фтордезоксиглюкозой и ОФЭКТ, что может помочь составлять прогноз для нейродегенеративных или сосудистых изменений на стадии умеренных когнитивных нарушений, а также уточнить патогенез для деменции. ФТКУЗДГ может найти применение в нейропсихологических исследованиях для оценки активности полушарий при выполнении психической деятельности, оценки доминантности по речи, а также степени вовлеченности полушарий при когнитивной переработке предъявляемого материала. ФТКУЗДГ и ASL - это перспективные методики с отличным временным разрешением, с помощью которых прояснится вклад сосудистых процессов в патогенез УКР и БА, что, несомненно, окажет влияние на возможности профилактики и лечения этих состояний. Немаловажным недостатком всех вышеуказанных методов является ограниченность их использования на амбулаторном этапе ввиду дороговизны оснащения ими, также вышеперечисленные методы не являются в полной мере широкодоступными. В последнее время роль электрофизиологических методов в

диагностике когнитивных нарушений постепенно занимает значимую позицию.

Все в большем количестве исследований применяется методика ЭЭГ с когнитивной нагрузкой, что позволяет отслеживать изменения показателей ЭЭГ при решении испытуемым поставленных задач. На основании результатов проведения определенных тестов прослеживается взаимосвязь между изменениями субъективных, поведенческих, электрофизиологических параметров и когнитивной нагрузкой, что позволяет выявить патогномоничные маркеры той или иной нозологии. Во многих исследованиях неоднократно было показано, что патологические изменения ЭЭГ гораздо отчетливее выявлялись после тестов на утомление, нежели в фоновой ЭЭГ.

По результатам проведенного нами анализа медицинской литературы ранее методика когнитивной ЭЭГ была сфокусирована исключительно на поиске надежных маркеров ранней диагностики болезни Альцгеймера. В многочисленных работах показано, что при БА возникают изменения диффузного характера на ЭЭГ, возникает как общее, так и фокальное замедление а-ритма. Отчетливо прослеживается тенденция к увеличению  $\alpha$ -активности в лобных отведениях, с параллельным ее снижением в задних отделах - «антеризация»  $\alpha$ -ритма. Помимо этого, во многих работах прослеживается увеличение мощности  $\theta$ -ритма (4–7 Гц), преимущественно в височных и центральных отведениях, а также нарастание  $\delta$ -активности (0,5–4 Гц) [34; 35].

Тем самым повышение активности в медленноволновых диапазонах, «антеризация» а-ритма и его уменьшение в задних отделах в настоящее время являются патогномоничными маркерами при БА на ЭЭГ [36]. Также немалое количество работ посвящено ранней диагностике болезни Альцгеймера с помощью метода когнитивных вызванных потенциалов (КВП) [37; 38], однако недостаточное количество исследований используют этот метод с целью обнаружения ранних изменений, характерных для УКР [39]. Электрофизиологические методы также используются для диагностики некогнитивных невропсихических расстройств (ННПР). Роль нейромедиаторных процессов в происхождении различных психопатологических симптомов уже была доказана с помощью методов нейровизуализации. Однако остается открытым вопрос влияния нарушений сферы психопатологии на когнитивные функции, а также вопрос ранней диагностики ННПР и их превентивного лечения. Американская нейропсихиатрическая ассоциация [40] сделала вывод о высокой диагностической ценности количественного анализа ЭЭГ для обнаружения нейрофизиологических коррелятов депрессий, т.к. чувствительность и специфичность метода составляет 75–88%. ЭЭГ-метод не теряет актуальности не только для верификации диагноза, но и оказывает неоценимую помощь при прогнозе результатов лечения. Кроме этого, методика ЭЭГ позволяет выявить отличия депрессивных состояний от нормы при

когнитивных нагрузках и мысленном воспроизведении позитивных и негативных эмоций, что обнаруживает отличия по мощности дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов [41].

В то же время немаловажным и широко распространенным предиктором деменции является дисциркуляторная энцефалопатия, проведено немало работ, в основу которых положена методика когнитивной ЭЭГ в качестве ранней диагностики дисциркуляторной энцефалопатии. Однако обобщающим признаком для этих работ является проведение ЭЭГ до и после когнитивной нагрузки, так называемая запись ЭЭГ после утомления. Разработанная методика Ефремова В.В., Бакузовой Д.В. и соавт. (2015) [42] позволяет провести дифференциальную диагностику сосудистой и нейродегенеративной патологии на стадии умеренных когнитивных нарушений. Принципиальным отличием этой методики являлась запись ЭЭГ, проводимая на протяжении всего периода предъявления когнитивных нагрузок. Ранее в исследовании Бугровой С.Г. [43] при БА в ЭЭГ  $\alpha$ -ритм был уплощенным, отмечалось наличие эпилептических разрядов. Дезорганизованная, гиперсинхронная электрическая активность, нарастание медленноволновой активности  $\theta$ -диапазона, наличие синхронных всплеск билатерально были охарактеризованы как признаки ДЭ. При этом наиболее значимые изменения на ЭЭГ возникали в доминантном полушарии теменно-затылочных отведений, где мощность  $\alpha$ -ритма уменьшается. Обнаруженные в ходе исследования разнонаправленные тенденции атрофических изменений и неоднородность их динамики при ДЭ и БА позволяют предполагать, что имеется различная морфологическая последовательность вовлечения в болезненный процесс мозговых структур. Результаты настоящего исследования находятся в соответствии с данными И.В. Колыхалова [44], Н.Н. Яхно и соавт. [45], выявивших схожие закономерности нейровизуализационных изменений при сосудистой деменции. По данным исследования Дерябиной И.Н. (2016) [46], без использования ментальной нагрузки были выявлены общие закономерности отклонения энцефалограммы и сдвига частоты биоэлектрической активности в сторону медленных волн (повышение мощности в дельта-диапазоне) ввиду прогрессивного повреждения кортикальных связей в результате нарушения скорости передачи нервных импульсов по проводящим путям. Замечено, что при патологическом ментальном старении усиление мощности тета-ритма находится в прямой корреляции со степенью атрофии гиппокампа [46; 47]. Это подтверждается данными о нарастании мощности в дельта- и тета-диапазонах ритмов у лиц с болезнью Альцгеймера, с одной стороны, и о связи между выраженностью медленных ритмов и снижением способности к обучению – с другой.

В современном исследовании, основанном на использовании 3D-ЭЭГ [48], проводилась регистрация слуховых вызванных потенциалов у пациентов с УКР и болезнью Альцгеймера. Исследуя показатель негативного отклонения слухового несоответствия –

mismatch negativity-MMN и P300, проводилась оценка нейронной активности с использованием 3D-томографии (3D-vector field tomography). Результаты показали как снижение амплитуды СВП, так и статистически значимое продление их латентности по мере развития когнитивных нарушений. Для показателя MMN наибольшая активность головного мозга локализовалась в нижних фронтальных и верхних височных извилинах в контрольной группе. Однако при БА очаги активации выявлены в теменных долях. Наибольшая генерация P300 в контрольной группе обнаружена в лобной доле, но при БА P300 выявлен в височной доле. Установлено, что наиболее ранние нейродегенеративные изменения, по данным исследования, локализуются в теменных и верхних височных долях в связи с усилением мощности до максимума наряду со снижением мощности в лобных долях. В похожем исследовании [49] с участием пациентов с УКР и БА, были выявлены более длительные задержки как MMN, так и P300 в обеих группах, и более медленные и гораздо менее точные ответы у лиц с БА по мере прогрессирования нейродегенерации. Стандартизованная электромагнитная томография с низким разрешением показала, что различия между контрольной группой (КГ) и пациентами с УКР, а также между КГ и пациентами с БА у обоих компонентов СВП присутствовали в одинаковых корковых полях по Бродману независимо от уровня СВП и стадии когнитивной дисфункции.

### **Заключение**

Методика Ефремова В.В., Бакузовой Д.В., на наш взгляд, является наиболее перспективной, т.к. позволяет на основе двух вербальных тестов провести дифференциальную диагностику между сосудистой и нейродегенеративной патологией по результатам оценки ЭЭГ, что также позволяет определить тактику лечения при минимальном объеме дополнительных методов обследования. Когнитивная нагрузка является важным диагностическим тестом, т.к. известно, что функциональное состояние нейрона и его активность осцилляций зависят от непрерывного поступления энергетических ресурсов. Так, было установлено, что замедление среднечастотных показателей спонтанных осцилляций нейронов происходит при уменьшении объема церебрального кровотока до 22 мл/100 г/мин [50]. Неудивительно, что замедление БЭА описано при самых различных заболеваниях головного мозга.

Большинство работ, направленных на применение метода ЭЭГ с целью диагностики ДЭП, не ставили задачу поиска специфических маркеров данной патологии на ЭЭГ, а также не применяли когнитивную нагрузку. По результатам проведенного нами анализа медицинской литературы было выявлено недостаточное количество исследований, основанных на применении метода когнитивной ЭЭГ для верификации диагноза дисциркуляторная энцефалопатия на ранних стадиях. Тем самым нам представляется

целесообразным дальнейшее внедрение этого метода в концепцию превентивной диагностики ДЭП, поиска патогномичных нейрофизиологических коррелятов данной нозологии.

### Список литературы

1. Jellinger K.A. The pathology of «vascular dementia»: a critical update. *Journal of Alzheimers Disease*. 2008. vol.14. no.1. P.107–123.
2. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия:устаревший термин или клиническая реальность? // *Международный неврологический журнал*. 2013. № 2 (56). С.134-138.
3. Коберская Н.Н. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты когнитивных нарушений амнестического типа // *Медицинский совет*. 2015. № 2. С.40-44.
4. Lopez O.L. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2013. vol. 19.no.2. P. 411–424. DOI:10.1212/01.CON.0000429175.29601.97.
5. Van Straaten E.C., Scheltens P., Barkhof F. MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004. vol. 226. no 1/2. P.9–12; DOI: 10.1016/j.jns.2004.09.003/
6. Godefroy O.,GRECOG-VASC study group, Leclercq C., Bugnicourt J.M., Roussel M., Moroni C., Quaglino V., Beaunieux H., Taillia H., Nédélec-Ciceri C., Bonnin C., Thomas-Anterion C., Varvat J., Aboulafia-Brakha T., Assal F. Neuropsychological assessment and cerebral vascular disease: the new standards. *Rev Neurol (Paris)*. 2013. vol. 169. no. 10. P.779-85. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.07.009/
7. Hsu Y.Y., Du A.T., Schuff N., Weiner M.W. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in dementias. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2001.vol. 14.no. 3. P. 145–166. DOI: 10.1177/089198870101400308.
8. Risacher S.L., Saykin A.J. Neuroimaging biomarkers of neurodegenerative diseases and dementia. *Semin Neurol*. 2013. vol. 33. no. 4. P. 386-416. DOI: 10.1055/s-0033-1359312.
9. Debette S., Beiser A., DeCarli C., Au R., Himali J.J., Kelly-Hayes M., Romero J.R., Kase C.S., Wolf P.A., Seshadri S. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive C. impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010.vol. 41. no. 4. P. 600–606. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.570044.
10. Seo S.W., Ahn J., Yoon U., Im K., Lee J.M., Tae Kim S., Ahn H.J., Chin J., Jeong Y., Na D.L. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type. *J Neuroimaging*. 2010. vol. 20. no. 1. P. 37-45. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00293.x.
11. Eckerström C., Olsson E., Klasson N., Bjerke M., Göthlin M., Jonsson M., Rolstad S., Malmgren H., Wallin A., Edman A. High white matter lesion load is associated with

hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011. vol. 31. no. 2. P. 132-138. DOI: 10.1159/000323014.

12. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // *Неврологический журнал*. 2001. № 3. С. 10-18.

13. van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences. Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2008. vol. 39. no.5. P. 2712-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513176.

14. Horta J., O'Brien J.T., Gainotti G., Pirttila T., Popescu B.O., Rektorova I., Sorbi S., Scheltens P. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *EFNS European Journal of Neurology*. 2010. vol. 17. P. 1236-1248. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.

15. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C., Gamst A., Holtzman D.M., Jagust W.J., Petersen R.C., Snyder P.J., Carrillo M.C., Thies B., Phelps C.H. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011. vol. 7. no. 3. P. 270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.

16. Кондаков А.К., Мосин Д.Ю., Страбыкина Д.С., Филимонова А.М., Гречко А.В., Знаменский И.А. Применимость теменно-базального индекса в целях диагностики болезни Альцгеймера // *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2018. vol. 20. № 1. С. 71-76.

17. Souslova T., Marple T.C., Spiekerman A.M., Mohammad A.A. Personalized medicine in Alzheimer's disease and depression. *Contemp Clin Trials*. 2013. vol. 36. no. 2. P. 616-623. DOI: 10.1016/j.cct.2013.06.012.

18. Herholz K. Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2010. vol. 10. no. 11. P. 1667-1673. DOI: 10.1586/ern.10.136.

19. Bhogal P., Mahoney C., Graeme-Baker S. The common dementias: a pictorial review. *Eur Radiol*. 2013. vol. 23. no. 12. P. 3405-3417. DOI: 10.1007/s00330-013-3005-9.

20. Емелин А.Ю., Одинак М.М., Труфанов Г.Е. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2010. Т. 4. № 32. С. 46-51.

21. Reitz C., Luchsinger J.A., Mayeux R. Vascular disease and cognitive impairment. *Expert Rev Neurother*. 2008. vol. 8. no. 8. P. 1171-1174. DOI: 10.1586/14737175.8.8.1171.

22. Modrego Pedro J., Fayed N., Sarasa M. Magnetic resonance spectroscopy in the prediction of early conversion from amnesic mild cognitive impairment to dementia: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2011. vol. 1.no. 1. P. 1-8. DOI: 10.1136/bmjopen-2010-000007.
23. Емелин А.Ю., Одинак М.М., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В., Киселев В.Н. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. Т. 4. № 2S. С. 51-55. DOI:10.14412/2074-2711-2012-2509.
24. Medvedeva A., Keeser D., Meindl T., Teipel S.J., Karch S., Leicht G., Reiser M., Mller H.-J., Mulert C., Pogarell O. Functional connectivity in patients with early Alzheimer's disease, MCI and healthy controls as assessed by fMRI and EEG. *Klinische Neurophysiol* 2009. vol. 58. no. 40. DOI: 10.1055/s-0029-1216077.
25. Shimizu S., Hanyu H. Mild Cognitive Impairment. *Nihon Rinsho*. 2016. vol. 74.no. 3. P.455-8.
26. O'Brien J.L., O'Keefe K.M., LaViolette P.S., DeLuca A.N., Blacker D., Dickerson B.C., Sperling R.A. Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology*. 2010. vol. 74. no. 24. P. 1969–1976. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e3966e. .
27. Ruff R.M., Light R.H., Parker S.B., Levin H.S. The psychological construct of word fluency. *Brain and Language*. 1997. vol. 57 no. 3. P. 394–405. DOI:10.1006/brln.1997.1755.
28. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н. 2 паттерна КТ-перфузии и медленной электрической активности головного мозга, вызываемые когнитивной нагрузкой у больных дисциркуляторной энцефалопатией // *Вестник РАМН*. 2012. № 10. С. 38–43.
29. Yoshida T., Mori T., Shimizu H., Yoshino Y., Sonobe N., Matsumoto T., Kikuchi K., Miyagawa M., Iga J., Mochizuki T., Ueno S.I. Neural basis of visual perception and reasoning ability in Alzheimer's disease: correlation between Raven's Colored Progressive Matrices test and <sup>123</sup>I-IMP SPECT imaging results. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017. vol. 32. no. 4. P. 407-413. DOI: 10.1002/gps.4481.
30. Пономарева Н.В., Кунижева С.В., Малина Д.Д., Щеглова Н.С., Рогаев Е.И. Нейрофизиологические паттерны активации мозга при когнитивной нагрузке у людей, генетически предрасположенных к болезни Альцгеймера // *Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга. Экспериментальные и теоретические аспекты нейропластичности: материалы Всероссийской конференции с международным участием. Под общей редакцией: С.Н. Иллариошкина, В.Ф. Фокина. (Москва, 02-03 декабря 2010 г.). М.: Научный мир, 2010. С. 600–603.*

31. Washburn D.A., Schultz N.B., and Phillips H.A. Transcranial Doppler sonography in studies of mental effort, in *Sonography*, Thoris, K. Rejeka: InTech. 2012. P. 227-248.
32. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Подопригора А.Е. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) - метод визуализации и оценки мозгового кровотока // *Лучевая диагностика и терапия*. 2012. Т. 3. № 3. С.64-78.
33. Malojcic B., Giannakopoulos P., Sorond F.A., Azevedo E., Diomedì M., Oblak J.P., Carraro N., Boban M., Olah L., Schreiber S.J., Pavlovic A., Garami Z., Bornstein N.M., Rosengarten B. Ultrasound and dynamic functional imaging in vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Med*. 2017. vol. 15. no. 1. P. 27-33. DOI:10.1186/s12916-017-0799-3.
34. Van de Ven V.G., Formisano E., Prvulovic D., Roeder C.H., Linden D.E. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum. Brain Mapping*. 2004. vol. 22. P. 165–178. DOI:10.1002/hbm.20022.
35. Сергеев А.В., Медведева А.В., Вознесенская Т.Г. Количественные характеристики ЭЭГ при болезни Альцгеймера на фоне когнитивной нагрузки // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011. Т. 5. № 2. С. 24-28.
36. Dierks T., Perisic I., Frolich L. et al. Topography of the quantitative electroencephalogram in dementia of the Alzheimer type: relation to severity of dementia. *Psychiatry Res*. 1991. vol. 40. no. 3. P. 181–194.
37. Jackson C.E., Snyder P.J. Electroencephalography and event-related potentials as biomarkers of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's dement*. 2008. vol. 4. no. 1. P. 137–143.
38. Duncan C.C., Barry R.J., Connolly J.F., Fischer C., Michie P.T., Näätänen R., Polich J., Reinvang I., Van Petten C. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin.neurophysiol*. 2009. vol. 120. no. 11. P. 1883–1908. DOI:10.1016/j.clinph.2009.07.045.
39. Стурова Ю.В., Плотникова Н.Р., Костомарова Г.А., Баранцевич Е.Р., Посохина О.В., Вербицкая Е.В. Прогнозирование синдрома умеренных когнитивных расстройств цереброваскулярной этиологии по данным когнитивных вызванных потенциалов P300 // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014. Т. 5. № 147. С. 117-122.
40. Sand T., Bjørk M.H., Vaaler A.E. Is EEG a useful test in adult psychiatry? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013. vol. 133. no. 11. P. 1200-4. DOI: 10.4045/tidsskr.12.1253.
41. Изнак А.Ф., Тиганов А.С., Изнак Е.В., Сорокин С.А. ЭЭГ-корреляты и возможные предикторы эффективности терапии эндогенной депрессии // *Физиология человека*. 2013. Т. 39. № 4. С.49-57.



42. Ефремов В.В., Бакузова Д.В, Кижеватова Е.А, Омельченко В.П. Способ диагностики когнитивных нарушений сосудистого происхождения при хронической ишемии мозга // Патент РФ № 2584651. Патентообладатель Кижеватова Елена Александровна. № 2015107404/14. 2016. Бюл. №14.
43. Бугрова С.Г. Сравнительная характеристика умеренных когнитивных нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии // Бюллетень сибирской медицины. 2009. Т. 8. № 3 (2). С. 8–11.
44. Колыхалов И.В. Клинико-томографические корреляции при различных типах начала болезни Альцгеймера // Соц. и клинич. психиатрия. 1993. № 3. С. 20-26.
45. Дерябина И.Н. Характеристика биоэлектрической активности головного мозга у женщин пожилого возраста с разной степенью когнитивных нарушений // Ментальная экология. 2016. № 10. С.51-55.
46. Moretti D.V., Frisoni G.B., Binetti G., Zanetti O. Mild Cognitive Impairment and Quantitative EEG Markers: Degenerative Versus Vascular Brain Damage. *Advances in Clinical Neurophysiology*. 2012. P. 171–194. DOI:10.1155/2012/917537.
47. Purper-Ouakil D., Lepagnol-Bestel A.M., Grosbellet E., Gorwood P., Simonneau M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Med Sci (Paris)*. 2010. vol. 265. P.487-96. DOI: 10.1051/medsci/2010265487.
48. Papadaniil C.D., Kosmidou V.E., Tsolaki A., Tsolaki M., Kompatsiaris I.Y., Hadjileontiadis L.J. Cognitive MMN and P300 in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A high density EEG-3D vector field tomography approach. *Brain Res*. 2016. vol. 1648(Pt A). P. 425-433. DOI: 10.1016/j.brainres. 07.043.
49. Tsolaki A.C., Kosmidou V., Kompatsiaris I.Y., Papadaniil C., Hadjileontiadis L., Adam A., Tsolaki M. Brain source localization of MMN and P300 ERPs in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a high-density EEG approach. *Neurobiol Aging*. 2017. vol. 55. P. 190-201. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.025.
50. Полунина А.Г. Показатели электроэнцефалограммы при оценке когнитивных функций // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. Т. 112. № 7. С. 74-82.