

Г.Г. Шкильнюк, А.Г. Ильвес, А.М. Петров,  
Л.Н. Прахова, Г.В. Катаева,  
Т.Н. Резникова, И.Д. Столяров

## Взаимосвязь когнитивных нарушений и изменений метаболизма глюкозы в головном мозге у больных рассеянным склерозом

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург

**Резюме.** Обследован 61 пациент с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим типом течения рассеянного склероза. Проведена оценка неврологического статуса по расширенной шкале инвалидизации и когнитивных функций с помощью тестов на кратковременную память, внимание, умственную работоспособность, счетные навыки. Для определения скорости метаболизма глюкозы в головном мозге проведена позитронно-эмиссионная томография. Показано, что когнитивные нарушения проявляются в виде снижения объема непосредственной и оперативной памяти, снижения и неустойчивости уровня внимания, замедленности психических реакций, снижения умственной работоспособности и счетных навыков. Выявлена взаимосвязь между когнитивными нарушениями и региональной скоростью метаболизма глюкозы. Установлено, что когнитивные нарушения связаны с изменением скорости метаболизма глюкозы в головном мозге в области височной и лобной коры правого полушария у больных с ремиттирующим рассеянным склерозом и метаболическими изменениями в области височной коры левого полушария, левого таламуса, правых хвостатого и чечевицеобразного ядер у больных с вторично-прогрессирующим типом течения заболевания.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, неврологический дефицит, когнитивные нарушения, кратковременная память, внимание, позитронно-эмиссионная томография, метаболизм глюкозы, прогрессирование заболевания.

**Введение.** Значительный вклад в клиническую картину рассеянного склероза (РС) вносят когнитивные нарушения (КН). Показано, что КН встречаются уже на ранних этапах заболевания и могут быть одними из первых, а в некоторых случаях и единственными симптомами начинающейся болезни [19], у больных с длительностью заболевания до двух лет частота КН достигает 60% [3]. Даже при так называемом «доброкачественном» течении РС без неврологического дефицита КН обнаруживаются в 44% случаев [11]. К основным КН при РС относятся: нарушения внимания и зрительно-пространственных функций, мнестические расстройства, расстройства беглости речи, исполнительных функций, абстрактного мышления [10, 14] и организации сложных видов деятельности [13]. Эти формы КН, не всегда развивающиеся параллельно с другими неврологическими нарушениями, даже в виде отдельных симптомов могут приводить к серьезным затруднениям в повседневной жизни [1].

В последние годы изучение патогенеза РС, а особенно механизмов развития КН с помощью современных методов нейровизуализации, в том числе функциональной магнитно-резонансной (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), способствовало изменению представлений о заболевании: получены данные о связи КН как с очаговыми, так и с атрофическими повреждениями головного мозга (ГМ) [5, 9, 15, 16]. Выраженную когнитивную дисфункцию

на фоне значительного объема очагового поражения ГМ в определенной степени можно объяснить определяемым в ряде областей лобной коры и гиппокампе, непосредственно связанным с передними таламическими ядрами, являющимися одним из звеньев сети структур ГМ, участвующих при выполнении заданий, тестирующих долговременную и оперативную память, двусторонним снижением метаболизма глюкозы [20]. Однако до сих пор не найдено четкого анатомического объяснения, какие повреждения ГМ являются первичными в развитии КН при РС, что диктует необходимость исследований ультраструктурных повреждений и изменений функциональной активности мозга. Также остается малоизученным механизм возникновения КН при различных типах течения РС.

**Цель исследования.** Выявление взаимосвязи выраженности КН с изменениями скорости метаболизма глюкозы (СМГ) в коре ГМ у пациентов с различными типами течения РС.

**Материалы и методы.** Обследован 61 пациент с диагнозом РС в возрасте  $34,3 \pm 3,5$  лет и длительностью заболевания  $7,8 \pm 2,4$  лет. Средний балл по расширенной шкале инвалидизации (expanded disability status scale – EDSS) [17] у обследованных больных составил  $3,7 \pm 2,1$ . Группа контроля состояла из 25 сходных по возрасту и полу здоровых добровольцев. Все обследованные пациенты и добровольцы были праворукими.

Программа обследования включала: сбор анамнеза, неврологический осмотр, нейропсихологическое обследование и ПЭТ-обследование.

Тяжесть заболевания оценивалась по шкале FS (functional systems score – шкала функциональных систем) [17] и EDSS. Кроме того, пациенты были разделены на две группы по типу течения РС: группа А – больные ремиттирующим РС (РРС), группа Б – больные вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) и на три группы по типу первой атаки: 1-я группа – зрительные нарушения, 2-я группа – сенсорные нарушения, 3-я группа – двигательные (пациенты с преимущественным поражением пирамидной системы и мозжечка).

КН оценивались с помощью методик, направленных на исследование кратковременной памяти (КП), внимания и мышления. КП, оценку количественных изменений КП (объем непосредственной (НП) и оперативной памяти (ОП)) оценивали с помощью методики «запоминание 10 слов». Индекс кратковременной памяти (ИКП) определяли с помощью «двойного» теста [7, 8, 10]. Для оценки внимания использовалась корректурная проба (вариант с кольцами Ландольда). Счетные навыки и устойчивость внимания оценивались с помощью методики «вычитание из 100 по 7». В методике «счет по Крепелину» для оценки продуктивности умственной работоспособности и утомляемости рассчитывался коэффициент работоспособности (КРБ) и среднее количество решенных примеров в счетном ряду. Методика PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test-3) – слуховая методика на сложение в заданном темпе – проводилась для оценки счетных навыков, скорости обработки слуховой информации и способности кратковременно её хранить, устойчивости внимания [2].

ПЭТ-обследование ГМ проводилось на томографе PC2048-15B с применением в качестве трейсера 18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ). Использовалась относительная оценка скорости метаболизма глюкозы (СМГ), выраженная в процентах от среднего значения активности, накопленной во всем мозге [6]. Относительные значения СМГ рассчитывались в областях интереса, следующих анатомо-функциональному строению мозга согласно стереотаксическому атласу.

Исходными данными для статистического анализа служили клиничко-анамнестические данные, балльная

оценка по шкалам FS и EDSS, результаты когнитивного обследования и относительные значения СМГ в 64 областях интереса. Для статистического анализа использовались корреляционный и многомерный дисперсионный анализ с post-hoc процедурой методом Тьюки (уровень значимости  $p = 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Клиничко-анамнестические характеристики пациентов и результаты неврологического обследования представлены в таблицах 1–3.

Статистически значимой взаимосвязи между КН и выраженностью неврологических расстройств во всей группе больных выявлено не было. В ряде случаев отмечалось быстрое прогрессирование когнитивных расстройств при относительно невысоком балле по шкале EDSS, что согласуется с данными Zarei M. с соавт. [21], которые на основании клиники, радиологического и психоневрологического исследования описали так называемый «корковый рассеянный склероз».

При сравнительном анализе результатов когнитивного обследования у групп пациентов, разделенных по типам первой атаки, значимыми оказались различия в корректурной пробе, что свидетельствует о различной устойчивости внимания и способности к его концентрации в зависимости от преимущественного поражения функциональных систем при дебюте РС. При этом post-hoc анализ показал, что внимание значимо снижено у пациентов 3-й группы (больных с пирамидными и мозжечковыми нарушениями). Это дает возможность предположить, что КН могут являться одним из прогностических критериев, так как известно о неблагоприятном прогнозе при начале РС с двигательных или координаторных нарушений [2].

Сопоставление выраженности КН и изменений СМГ у больных РРС выявило следующие корреляции (табл. 4): а) положительные: между нарушением кратковременной памяти и СМГ в поле Бродмана (ПБ) 6 и 8 правого полушария; б) отрицательные: между нарушением счетных навыков и СМГ в области ПБ 17, 18, 21, 35, 36 и 39 правого полушария.

Известно, что ПБ 6 участвует в выполнении моторных функций и формировании экстрапирамидных синдромов и связано с кортикоспинальным трактом. От него идут

Таблица 1

Характеристики пациентов по степени инвалидизации

| Клиничко-анамнестические данные   | Группа            |                 |                   |                 |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                                   | контроля,<br>n=25 | EDSS≤3,<br>n=23 | 3<EDSS≤6,<br>n=28 | EDSS>6,<br>n=10 |
| Возраст; лет                      | 28,3±9,4          | 30,2±9,7        | 38,8±9,9          | 41,9±8,7        |
| Начало заболевания, возраст       | –                 | 25,9±7,7        | 26,4±8,6          | 24,8±2,9        |
| Ср. длительность заболевания, лет | –                 | 3,8±2,1         | 12,3±7,8          | 15,5±8,8        |
| Мужчины                           | 13                | 7               | 11                | 6               |
| Женщины                           | 12                | 16              | 17                | 4               |
| Средний балл по EDSS              | –                 | 1,9±0,7         | 4,4±0,8           | 6,6±0,5         |

Таблица 2

Характеристики пациентов по типу течения

| Клинико-anamnestические данные    | Группа А РРС,<br>n=38 | Группа Б ВПРС,<br>n=23 |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Возраст, лет                      | 33,4±10,9             | 39,8±10,1              |
| Начало заболевания, возраст       | 27,1±8,3              | 24,4±8,2               |
| Ср. длительность заболевания, лет | 6,7±2,3               | 14,6±8,7               |
| Мужчины                           | 11                    | 15                     |
| Женщины                           | 17                    | 8                      |
| Средний балл по EDSS              | 2,6±1,2               | 5,6±1,0                |

Таблица 3

Характеристики пациентов по типу первой атаки

| Клинико-anamnestические данные    | Группа                         |                               |                                  |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                                   | 1 – зрительные нарушения, n=22 | 2 – сенсорные нарушения, n=16 | 3 – двигательные нарушения, n=23 |
| Возраст, лет                      | 36±11,3                        | 35,4±11,4                     | 36,7±12,0                        |
| Начало заболевания, возраст       | 25,6±7,1                       | 24,8±8,8                      | 27,7±8,9                         |
| Ср. длительность заболевания, лет | 10,8±5,7                       | 3,4±1,9                       | 8,9±4,8                          |
| Мужчины                           | 8                              | 8                             | 12                               |
| Женщины                           | 14                             | 8                             | 11                               |
| Средний балл по EDSS              | 4,0±1,4                        | 3,7±1,7                       | 3,8±1,9                          |

Таблица 4

Взаимосвязь выраженности КН и изменений СМГ у больных РРС

| Структура мозга                                              | Показатель                               | Коэффициент корреляции Пирсона |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|
| Кратковременная память                                       |                                          |                                |
| Верхняя часть средней фронтальной извилины справа (ПБ 6 и 8) | Запоминание 10 слов:<br>3-е предъявление | 0,5                            |
| Верхняя часть верхней фронтальной извилины справа (ПБ 8)     | Запоминание 10 слов:<br>1-е предъявление | 0,5                            |
|                                                              | 2-е предъявление                         | 0,47                           |
|                                                              | 3-е предъявление                         | 0,47                           |
|                                                              | 4-е предъявление                         | 0,58                           |
| Кратковременная память, счетные навыки                       |                                          |                                |
| Средняя височная извилина справа (ПБ 21, 35, 36)             | Двойной тест:<br>ОП                      | -0,47                          |
|                                                              | ОП/НП                                    | -0,46                          |
|                                                              | ИКП                                      | -0,45                          |
| Угловая извилина справа (ПБ 39)                              | PASAT-3                                  | 0,79                           |
|                                                              | ОП/НП                                    | -0,44                          |
|                                                              | ИКП                                      | -0,4                           |
| Латеральная затылочная кора справа (ПБ (17, 18)              | ОП/НП                                    | -0,1                           |

Примечание: ОП/НП – резервные возможности памяти.

эфферентные волокна к скорлупе, бледному шару, субталамическим ядрам и часть – к ядрам моста. Оно также участвует в кортикопонтинном тракте, передающем импульсы к неocereбеллярному кортексу [4]. Основные связи были продемонстрированы с ПБ 8 – гомолатерально и с ПБ 6 – контралатерально. ПБ 8 связано длинными ассоциативными путями с рядом кортикальных областей, в том числе частично с затылочной долей и – проекционными волокнами – со стволом мозга. При выполнении задач на исследование оперативной и непосредственной памяти, внимания, счета установлена взаимосвязь активации коры ГМ в этих ПБ билатерально или слева. В ПБ 39 интегрируется тактильная, кинестетическая, вестибулярная, зрительная и слуховая информация, уже обработанная во вторичных ассоциативных областях. Повидимому, эта третичная область является материальным субстратом наиболее сложных форм человеческого восприятия и познания [4]. При поражении этой области пациент не может расположить числа столбиком и потому не способен решить задачу (акалькулия). При поражении этих зон ГМ в доминантном полушарии или билатерально выявлены нарушения оперативной и непосредственной памяти, счета (см. табл. 4).

Причины выявленного относительного уменьшения СМГ в области латеральной затылочной коры (ПБ 17 и 18) при развитии КН, вероятнее всего, связаны с созданием пациентами при проведении умственных вычисле-

ний зрительных образов, с помощью которых больные РС пытаются облегчить себе выполнение задачи.

В группе пациентов с ВПРС выявлены следующие значимые ( $p < 0,05$ ) корреляции (табл. 5): а) положительные: между нарушением кратковременной памяти и СМГ в ПБ 22 и 38 левого полушария; счетных навыков и СМГ в тех же ПБ, а так же островке (слева); б) отрицательные: вниманием (объемом, устойчивостью, переключением, пропускной способностью зрительно-моторной системы) и СМГ правого хвостатого ядра, правого чечевицеобразного ядра, левого островка и левого таламуса.

Инсула является мультимодальной зоной, связанной с сенсомоторными областями, включая первичную сенсомоторную и суппленментарную моторную кору. Эти связи являются либо прямыми, либо проходят через верхнюю височную извилину [18]. Верхняя височная извилина (ПБ 22, 38) активируется при выполнении речевых заданий [12], что позволяет объяснить выявленные для доминантного полушария взаимосвязи изменений СМГ и объема оперативной памяти, зависящей, прежде всего, от активного внимания, мышления и мотивации и характеризующей способность больных РС использовать ее в процессах деятельности.

Несмотря на то, что хвостатое и чечевицеобразное ядра субдоминантного полушария не имеют прямого отношения к когнитивным функциям, выявленная взаимосвязь изменения СМГ в данных областях ГМ и

Таблица 5

**Взаимосвязь выраженности КН и изменений СМГ у больных ВПРС**

| Структура мозга                             | Показатель                                            | Коэффициент корреляции Пирсона |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Кратковременная память                      |                                                       |                                |
| Верхняя височная извилина слева (ПБ 22, 38) | Запоминание 10 слов:<br>3-е предъявление              | 0,7                            |
| Кратковременная память, счетные навыки      |                                                       |                                |
| Инсула слева                                | ОП                                                    | 0,6                            |
|                                             | ОП/НП                                                 | 0,6                            |
|                                             | ИКП                                                   | 0,6                            |
| Инсула слева                                | Пропускная способность, коэффициент работоспособности | 0,7                            |
| Верхняя височная извилина слева (ПБ 22, 38) | ОП /                                                  | 0,7                            |
|                                             | ИКП                                                   | 0,7                            |
| Корректурная проба                          |                                                       |                                |
| Инсула слева                                | Время, с                                              | -0,6                           |
|                                             | Ошибки, количество                                    | -0,58                          |
|                                             | Sn, отн. ед.                                          | -0,56                          |
| Таламус слева                               | Время, с                                              | -0,6                           |
| Хвостатое ядро справа                       | Время, с                                              | -0,64                          |
| Чечевицеобразное ядро справа                | Время, с                                              | -0,6                           |
| Нижняя височная извилина справа (ПБ 20, 37) | Ошибки, количество                                    | 0,7                            |

показателей устойчивости внимания, способности к его концентрации может свидетельствовать о значительных индивидуальных особенностях в динамике формирования метаболических изменений при РС в процессе развития заболевания при переходе его из ремитирующего типа течения во вторичное прогрессирование.

### Выводы

1. Для больных рассеянным склерозом характерны когнитивные нарушения в виде снижения объема непосредственной и оперативной памяти, снижения и неустойчивости уровня внимания, замедленности психических реакций, снижения умственной работоспособности и счетных навыков.

2. Когнитивные нарушения могут являться одним из признаков ускорения прогрессирования рассеянного склероза, что делает необходимым дообследование больного, несмотря на отсутствие нарастания очаговой неврологической симптоматики.

3. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе связаны с изменением скорости метаболизма глюкозы в головном мозге в области височной и лобной коры правого полушария у больных с ремитирующим рассеянным склерозом и метаболическими изменениями в области височной коры левого полушария, левого таламуса, правых хвостатого и чечевицеобразного ядер у больных с вторично-прогрессирующим типом течения заболевания.

### Литература

1. Алексеева, Т.А. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе / Т.А. Алексеева, А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000, № 11. – С. 15–20.
2. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.
3. Дамулин, И.В. Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых поражениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях): методическое пособие для врачей / И.В. Дамулин. – М., 2009 – 31с.
4. Дуус, П. Топический диагноз в неврологии / П. Дуус. – М., 1997. – 400 с.
5. Минеев, К.К. Зависимость когнитивных нарушений от очаговых и атрофических поражений головного мозга при рассеянном склерозе / К.К. Минеев [и др.] // Вестн. рос. воен.- мед. акад. – 2009. – № 4, (28). – С. 116–120.
6. Прахова, Л.Н. Атрофические изменения в головном мозге и их связь с неврологическими нарушениями у больных рассеянным склерозом / Л.Н. Прахова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009, № 7. – С. 32–37.
7. Рубинштейн, С. Я. Экспериментальные методики патопсихологии / С.Я. Рубинштейн. – М., 1999. – С. 56–59.
8. Трифонова, О.В. Когнитивные изменения у больных рассеянным склерозом (клиническое, нейропсихологическое и электрофизиологическое исследование): автореф. дис. .... канд. мед. наук / О.В. Трифонова. – М., 2006. – 27 с.
9. Audoin, B. Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis / B. Audoin [et al.] // Neurol neurosurg psychiatry. – 2010, № 81. – P. 690–695.
10. Benedict, R.H. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) / R.H. Benedict [et al.] // J. int neuropsychol soc. – 2006, № 12. – P. 549–558.
11. Benedict, R.H. Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis / R.H. Benedict [et al.] // AJNR. – 2005, № 26. – P. 1824–1831.
12. Binder, J. Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds / J. Binder [et al.] // Cerebral Cortex. – 2000, № 10. – P. 512–528.
13. Jefferies, K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis / K. Jefferies // Advan psychiatr treat. – 2006, № 12. – P. 214–220.
14. Haase, C.G. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis / C.G. Haase, M. Tinnefeld, M. Lienemann // Behav neurol. – 2003, № 14. – P. 39–45.
15. Hildebrandt, H. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy / H. Hildebrandt [et al.] // Restor neurol neurosci. – 2007, № 25 (1). – P. 33–43.
16. Hildebrandt, H. Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy / H. Hildebrandt [et al.] // Mult scler. – 2006, № 12. – P. 428–436.
17. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) / J.F. Kurtzke // Neurology. – 1983, № 33. – P. 1444–1452.
18. Mesulam, M. From sensation to cognition / M. Mesulam // Brain. – 1998, № 121. – P. 1013–1052.
19. O'Connor, M.G. Neuropsychological investigations of multiple sclerosis: a clinical perspective / M.G. O'Connor // Clin neurosci. – 1994, № 2 (3–4). – P. 225–228.
20. De Sousa, E.A. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review / E.A. De Sousa, R.H. Albert, B. Kalman // Am. j. Alzheimers dis other demen. – 2002, № 17. – P. 23–29.
21. Zarei, M. Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant / M. Zarei, S. Chandran, A. Compston // J. neurol. neurosurg. psychiatry. – 2003, № 74. – P. 872–877.

G.G. Shkilnyuk, A.G. Ilves, A.M. Petrov, L.N. Prakhova, G.V. Kataeva, T.N. Reznikova, I.D. Stolyarov

### Cognitive disturbances and brain glucose metabolic changes correlation in multiple sclerosis patients

**Abstract.** 61 patients with relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis were examined. Neurological status (expanded disability status scale) and cognitive impairments (short-memory, attention, intellectual working abilities, calculation) is lead. For definition of speed of a metabolism of glucose in a brain positron-emission tomography were performed in all subjects. It is shown, that cognitive disturbances are shown in the form of decrease in volume of direct and operative memory, decrease and instability of a level of attention, slowness of mental reactions, decrease in intellectual working capacity and calculation skills. A relationship of regional glucose metabolic rate in grey matter with cognitive dysfunctions by correlation analysis has been revealed. It is established, that cognitive impairments are connected with variation of speed of a metabolism of glucose in a brain in the field of a temporal and frontal bark of the right hemisphere in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and metabolic variations in the field of a temporal bark of the left hemisphere, left thalamus, right caudate and lenticular nuclei at patients with secondary-progressive type of multiple sclerosis.

**Key words:** multiple sclerosis, neurological deficiency, cognitive impairment, short-memory, attention, positron-emission tomography, glucose metabolism, disease progression.

Контактный телефон: (812) 234-68-30; e-mail: Galinakima@mail.ru