

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Коберская Надежда Николаевна

Доумеренное когнитивное снижение

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Яхно Николай Николаевич

Москва -2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Введение..... | 7 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 20 |
| 1.1. Доумеренное когнитивное снижение. Общие положения..... | 20 |
| 1.1.1. Терминология доумеренного когнитивного снижения..... | 22 |
| 1.1.2. Методология | 25 |
| 1.2. Демографические факторы | 29 |
| 1.3. Связь носительства гена ApoE ε4 с доумеренным когнитивным снижением..... | 31 |
| 1.4. Течение доумеренного когнитивного снижения..... | 31 |
| 1.5. Факторы риска развития доумеренного когнитивного снижения..... | 35 |
| 1.5.1. Связь доумеренного когнитивного снижения с депрессивной и тревожной симптоматикой..... | 35 |
| 1.5.2. Связь доумеренного когнитивного снижения с метаболическими расстройствами..... | 38 |
| 1.5.3. Доумеренное когнитивное снижение и сердечно-сосудистые факторы риска..... | 40 |
| 1.6. Нейровизуализационные изменения при доумеренном когнитивном снижении..... | 47 |
| 1.7. Методы коррекции доумеренного когнитивного снижения..... | 49 |
| 1.7.1. Когнитивный тренинг..... | 50 |
| 1.7.2. Физическая активность и социализация..... | 54 |
| 1.8. Заключение..... | 56 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 57 |
| 2.1. Дизайн исследования пациентов с доумеренным когнитивным снижением..... | 57 |
| 2.1.1. Дизайн исследования. Часть 1..... | 58 |
| 2.1.2. Дизайн исследования. Часть 2..... | 59 |
| 2.2. Клиническая характеристика обследованных больных..... | 60 |

| | |
|--|-----|
| 2.2.1 Клиническая характеристика обследованных больных. Часть 1..... | 60 |
| 2.2.2. Клиническая характеристика обследованных больных. Часть 2..... | 65 |
| 2.3. Методы исследования..... | 68 |
| 2.3.1. Методы исследования. Часть 1..... | 68 |
| 2.3.2. Методы исследования. Часть 2..... | 69 |
| 2.4. Статистическая обработка..... | 74 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 75 |
| 3.1. Результаты исследования. Часть 1..... | 75 |
| 3.1.1. Сравнение пациентов с доумеренным когнитивным снижением с контрольной группой..... | 75 |
| 3.1.2. Интегральный показатель степени когнитивного снижения..... | 81 |
| 3.1.3. Заключение по результатам сравнения пациентов с доумеренным когнитивным снижением с контрольной группой..... | 83 |
| 3.1.4. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в разных возрастных группах..... | 85 |
| 3.1.5. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с субъективным когнитивным снижением в разных возрастных группах..... | 90 |
| 3.1.6. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с легким когнитивным снижением в разных возрастных группах..... | 95 |
| 3.1.7. Заключение по результатам сравнения нейропсихологических показателей пациентов и контрольной группы в разных возрастных группах.... | 100 |
| 3.1.8. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска..... | 104 |
| 3.1.9. Заключение по результатам сравнения нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска..... | 112 |
| 3.1.10. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия эмоционально-аффективных расстройств..... | 113 |

| | |
|---|-----|
| 3.1.11. Заключение по результатам сравнения нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от наличия эмоционально-аффективных расстройств..... | 123 |
| 3.1.12. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от пола..... | 124 |
| 3.1.13. Заключение по результатам сравнения нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от пола..... | 135 |
| 3.1.14. Исследование пациентов с доумеренным когнитивным снижением в динамике..... | 136 |
| 3.2. Исследование роли возрастных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных факторов в развитии субъективного и легкого когнитивного снижения в среднем и пожилом возрасте на основе аппаратно-программного комплекса с использованием методов и алгоритмов искусственного интеллекта. Часть 2. | 146 |
| 3.2.1. Сравнение нейропсихологических, инструментальных и лабораторных показателей в группах пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением..... | 146 |
| 3.2.2. Заключение по результатам сравнения инструментальных и лабораторных показателей пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением..... | 154 |
| 3.2.3. Оценка значимости сердечно-сосудистых факторов риска в отношении когнитивного снижения в общей группе пациентов с доумеренным когнитивным снижением..... | 156 |
| 3.2.4. Заключение по результатам оценки значимости сердечно-сосудистых факторов риска в отношении когнитивного снижения в общей группе пациентов с доумеренным когнитивным снижением..... | 160 |
| 3.2.5. Сравнение групп пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска..... | 161 |

| | |
|---|-----|
| 3.2.6. Заключение по результатам сравнения групп пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска..... | 164 |
| 3.2.7. Выделение наиболее информативного набора нейропсихологических показателей пациентов..... | 165 |
| 3.2.8. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумерным когнитивным снижением в зависимости от генетического исследования (наличия гена APOE ε4)..... | 167 |
| 3.2.9. Исследование нейровизуализационных показателей пациентов с доумерным когнитивным снижением..... | 169 |
| 3.2.10. Заключение по результатам сравнения нейропсихологических показателей пациентов с доумерным когнитивным снижением в зависимости от генетического исследования (наличия гена APOE ε4) и исследования нейровизуализационных показателей пациентов с доумерным когнитивным снижением..... | 175 |
| 3.2.11. Исследование пациентов с доумерным когнитивным снижением в динамике..... | 179 |
| 3.2.12. Заключение по результатам исследования пациентов с доумерным когнитивным снижением в динамике..... | 188 |
| 3.2.13. Ведение пациентов с доумерным когнитивным снижением..... | 189 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 193 |
| ВЫВОДЫ. | 203 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 206 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 208 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 210 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А..... | 246 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б..... | 247 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ В..... | 250 |

| | |
|-------------------|-----|
| ПРИЛОЖЕНИЕ Г..... | 252 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Д..... | 254 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Е..... | 255 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Ж..... | 258 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ И..... | 259 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ К..... | 260 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Л..... | 262 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ М..... | 266 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Н..... | 268 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ П..... | 270 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Р..... | 271 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ С..... | 273 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Т..... | 275 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ У..... | 276 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема когнитивных расстройств, развивающихся при заболеваниях пациентов старшего возраста, признается в настоящее время одной из наиболее актуальных и значимых. Диагностика когнитивных нарушений (КН) важна на додементных стадиях, когда при проведении соответствующих мероприятий их дальнейшее развитие потенциально может быть заторможено. Термин “умеренные когнитивные расстройства” (УКР) (англ. *mild cognitive impairments*) был предложен R. Petersen и соавт. [230]. Критерии УКР, разработанные R. Petersen и соавт [230], были направлены в первую очередь на выявление додементной стадии болезни Альцгеймера (БА) [152]. Последующие исследования показали гетерогенность синдрома УКР, что привело к созданию новых критериев, в которых синдром УКР определялся более широко и не связывался только с мнестическими нарушениями [235]. Последующее изучение додементных когнитивных нарушений позволило выделить стадию, предшествующую УКР - легкое когнитивное снижение [17, 18, 24, 27] – состояние, проявляющееся снижением когнитивных функций, которое находит свое отражение в жалобах пациента и выявляется при отдельных нейропсихологических тестах (при этом показатели скрининговых шкал у пациентов в пределах нормы). На этой стадии когнитивный дефицит значимо не затрудняет обычную бытовую, профессиональную и социальную деятельность. Выделяется также субъективное когнитивное снижение (СКС), которое характеризуется наличием жалоб на забывчивость, нарушение внимания, сложности концентрации и т.д. при отсутствии объективных признаков когнитивного снижения [160]. В зарубежной литературе принято обозначение доумеренных когнитивных расстройств как *premild cognitive impairment*, введенное В. Reisberg и соавт. в 2008 г. [251] или же СКС (англ. *subjective cognitive decline*), под которым понимаются доумеренное когнитивное снижение [107, 159, 201].

Современные исследования показывают, что существуют вопросы, связанные с изучением начальных форм когнитивного дефицита - доумеренного когнитивного снижения (ДУКС), что требует дальнейшей разработки [106, 107, 159, 201, 213].

Степень ее разработанности

Несмотря на то, что когнитивные симптомы отмечаются на начальных стадиях развития деменции, ДУКС практически не отражено в современных классификациях. В настоящее время большинство данных о распространенности начальных форм когнитивного снижения и их медицинской, экономической, социальной значимости у пациентов с жалобами когнитивного характера были получены в зарубежных исследованиях [106, 159, 201, 213, 253]. Две клиники памяти в Европе сообщили, что 25–40% людей, обратившихся за помощью в связи с ухудшением когнитивных функций, соответствовали критериям СКС [127, 311]. Подобные исследования в отечественной литературе либо отсутствуют, либо касаются УКР - отдельного вида додементных когнитивных расстройств, как правило, изучавшихся в ограниченных выборках [4, 17, 18, 24, 31]. Таким образом, проблема распространенности всего спектра ДУКС в российской популяции требует изучения. Правильная идентификация и нейропсихологическая оценка ДУКС является важной частью клинического подхода как при изучении заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями, так и при ведении таких пациентов в медицинской практике. С другой стороны, несмотря на создание многочисленных оценочных шкал для измерения ДУКС, их клиническая типология и прогностическая значимость остается практически не разработанной. Высокая степень клинического опыта до сих пор имеет решающее значение, как для выявления, так и для определения подходов к лечению и профилактике нарастания когнитивного дефицита. Имеются лишь отдельные данные о структуре начальных форм когнитивного снижения, причинах его развития и прогностической значимости, а также о ведении таких пациентов [4, 6, 7, 33, 34]. Патогенез ДУКС

также остается не вполне ясным. Предположительно данное снижение когнитивных функций представляет собой результат сложного взаимодействия психологических, сердечно-сосудистых, метаболических, нейродегенеративных и других факторов. Нужно отметить, что в настоящее время не разработаны единые, общепринятые рекомендации ведения пациентов с ДУКС.

ДУКС имеют гетерогенное происхождение и могут развиваться по различным направлениям: могут прогрессировать вплоть до развития деменции, однако также могут оставаться стабильными, колебаться или возвращаться к норме. Одновременно ДУКС могут отражать индивидуальный процесс старения, кроме того, могут быть вызваны другими факторами, такими как соматические или эмоционально-аффективные расстройства. Исследования, изучавшие возможные факторы риска развития ДУКС, малочисленны; преимущественно освещают вопросы отдельных составляющих этого синдрома [159, 253]. При этом данные литературы нередко носят противоречивый характер, что, вероятно, обусловлено различной методологией, разнородностью выборки пациентов, а, возможно, разнородностью ДУКС. Различная методология оценки ДУКС является, вероятно, причиной большого разброса частоты встречаемости этого состояния. Результаты многочисленных исследований крайне противоречивы. В португальском исследовании сравнивались «жалобы на нарушение памяти» здоровых взрослых людей в зависимости от возраста и было обнаружено, что жалобы на нарушение памяти часто встречаются в разных возрастных группах, но имеют свои особенности - например, более пожилые люди предъявляют жалобы общего характера, не только на нарушение памяти, а более молодые люди чаще акцентируют внимание на забывчивости [201]. Результаты популяционных клинических исследований свидетельствуют о высокой распространенности КН особенно у лиц пожилого возраста, однако, большинство данных этих работ приводятся без анализа зависимости этих нарушений от различных факторов [327]. Таким образом, вопросы распространенности ДУКС нуждаются в более дифференцированной оценке, проведение исследования с комплексной оценкой зависимости ДУКС от факторов риска, гендерных отличий, сопутствующих

заболеваний с целью уточнения их особенностей, предикторов развития, и, возможно, патофизиологических механизмов в разных возрастных группах, является высоко актуальным. Результаты такого исследования могут способствовать уточнению вопросов клинико-патофизиологической гетерогенности ДУКС, прогнозирования течения когнитивного дефицита в зависимости от наличия и степени выраженности отягощающих факторов на ранних этапах развития когнитивного дефицита. Анализ данных литературы показывает необходимость уточнения показаний и подходов к профилактике нарастания когнитивного дефицита на этапе ДУКС.

Таким образом, отмечается убедительная целесообразность дальнейших исследований проблемы ДУКС как в плане уточнения условий развития, нейропсихологических характеристик, так и в определении зависимости когнитивного дефицита от определенных факторов риска нарастания. Требуют разработки алгоритмы ведения пациентов с ДУКС, что позволит предотвратить утяжеление когнитивного дефицита.

Цель и задачи исследования

Целью данного исследования является разработка оптимальных подходов к диагностике нарастания когнитивного дефицита и ведения пациентов на основе изучения клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных характеристик доумеренного когнитивного снижения.

1. Уточнить клинико-нейропсихологические характеристики доумеренного когнитивного снижения.
2. Определить особенности возрастной динамики когнитивного снижения пациентов с различными стадиями доумеренного когнитивного снижения – субъективным и легким когнитивным снижением.
3. Оценить роль сердечно-сосудистых факторов риска в развитии и течении доумеренного когнитивного снижения.

4. Определить наличие и роль эмоционально-аффективных нарушений при доумеренном когнитивном снижении.
5. Определить гендерные особенности доумеренного когнитивного снижения.
6. Изучить нейровизуализационные характеристики пациентов с доумеренным когнитивным снижением.
7. Проанализировать динамику когнитивного дефицита у пациентов с доумеренным когнитивным снижением.
8. Разработать алгоритм диагностики и ведения доумеренного когнитивного снижения.

Научная новизна

С использованием расширенного нейропсихологического протокола обследована большая когорта пациентов с доумеренным когнитивным снижением. Показано, что разделение доумеренного когнитивного снижения на СКС и ЛКС является обоснованным. Клинико-психологический анализ позволил установить гетерогенность доумеренного когнитивного снижения, выявить взаимосвязь между различными факторами риска и когнитивными симптомами, а также определить особенности спектра нейропсихологических симптомов и их представленность при субъективном и легком когнитивном снижении.

Проведено исследование с комплексной оценкой зависимости ДУКС от возраста, пола пациентов, факторов риска, сопутствующих заболеваний с целью уточнения их особенностей, предикторов дальнейшего течения. У пациентов с ДУКС помимо связи с возрастом ухудшения управляющих функций и внимания отмечено ухудшение речевых функций и праксиса, при этом не обнаружено связи возраста с ухудшением памяти, что может быть обусловлено патологическим процессом – цереброваскулярным нарушением, нейродегенеративным процессом или их сочетанием.

Проведено исследование в динамике взаимоотношения клинических, нейропсихологических, инструментальных, лабораторных показателей,

отражающих состояние неврологической, сердечно-сосудистой систем. У пациентов с ДУКС через 1 год достоверно выросла степень когнитивного дефицита, у 17% пациентов когнитивные нарушения достигли степени УКР. Через 5,5 лет УКР отмечалось у 23% пациентов с ДУКС, что может свидетельствовать в пользу рассмотрения СКС-ЛКС-УКР как стадий единого патологического процесса, который может привести к развитию более тяжелого когнитивного дефекта-деменции в будущем. Полученные результаты свидетельствуют, что ДУКС является клинически значимым показателем последующего снижения когнитивных функций.

Нейровизуализационное исследование пациентов с ДУКС показало большую выраженность микроангиопатии, атрофии медиальной височной коры и уменьшение среднего объема гиппокампов у пациентов с ЛКС по сравнению с пациентами с СКС. Выявлена связь нейровизуализационных показателей сосудистого поражения головного мозга (микроангиопатия) с нейродинамическими показателями и показателями управляющих функций у пациентов с ДУКС.

Выделены наиболее чувствительные методики нейропсихологического тестирования к выявлению начальных форм когнитивного снижения. В эту группу тестов вошли тесты с временной составляющей или условиями многозадачности.

Разработан оптимальный алгоритм обследования и ведения пациентов с ДУКС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты вносят вклад в развитие социально значимой проблемы когнитивных нарушений. Проведенное исследование показало закономерность выделения доумеренного когнитивного снижения как начального этапа когнитивной дисфункции, связанной с различными причинами (цереброваскулярными, возможными нейродегенеративными нарушениями).

Полученные данные представляют интерес в отношении ведения пациентов с когнитивными жалобами и профилактики нарастания когнитивного дефицита.

Изучены и детально описаны нейропсихологические показатели пациентов с доумеренным когнитивным снижением, которые статистически достоверно отличаются по большинству параметров от здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту, оставаясь в границах нормальных значений. Показано, что доумеренное когнитивное снижение - неоднородное состояние, разделяющееся по степени изменений объективно оцениваемых когнитивных функций при сходстве субъективных жалоб. В рамках доумеренного когнитивного снижения целесообразно выделение субъективного когнитивного снижения при наличии жалоб пациентов и полностью нормальных нейропсихологических характеристиках и легкого когнитивного снижения в случаях снижения отдельных показателей, касающихся главным образом, управляющих, нейродинамических функций и памяти. В работе проанализированы нейропсихологические показатели субъективного и легкого когнитивного снижения, показаны их различия.

Проанализированы особенности связанного с возрастом когнитивного снижения пациентов с различными стадиями доумеренного когнитивного снижения – субъективным и легким когнитивным снижением. У пациентов с субъективным когнитивным снижением палитра связанных с возрастом снижения когнитивных функций, включает показатели речевых функций, конструктивного праксиса и в наибольшей степени управляющих функций. При легком когнитивном снижении отмечается устойчивый когнитивный дефицит у пациентов разных возрастных групп; не обнаружено связи снижения памяти с возрастом, как у здоровых людей, что указывает на значимый дефект кратковременной памяти, не зависящий от возраста у пациентов с доумеренным когнитивным снижением, что может быть обусловлено развивающимся патологическим процессом – возможно, нейродегенеративным или/и цереброваскулярным.

Изучена информативность количественных нейропсихологических методов исследования для диагностики субъективного и легкого когнитивного снижения. При диагностике легкого когнитивного снижения в протокол

нейропсихологического исследования должны входить следующие методики: тест называния категориальных ассоциаций, тест на зрительную память Бентона, тест соединения цифр и букв, тест символно-цифрового замещения, тест на внимание Мюнстерберга, обладающие наибольшей чувствительностью к ранним формам когнитивного снижения. Выделение чувствительных нейропсихологических методик имеет клиническое и диагностическое значение при ведении пациентов с когнитивными жалобами, и позволяет облегчить процесс диагностики начальных форм когнитивного снижения.

Оценка роли сердечно-сосудистых факторов риска и эмоционально-аффективных нарушений в развитии и течении доумеренного когнитивного снижения помогла уточнить патогенез когнитивной дисфункции у ряда пациентов и оптимизировать ведение этой группы больных. Показано, что в развитии доумеренного когнитивного снижения важную роль играют артериальная гипертензия, наличие инсульта в анамнезе, тяжесть сердечных нарушений и сахарный диабет, которые были более выражены у пациентов с легким когнитивным снижением. Наиболее чувствительными тестами для выявления когнитивного дефицита у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска являются: тест на литеральные и категориальные ассоциации; тест рисования часов; общий балл шкалы оценки лобной дисфункции; тест на память и тест соединения цифр, цифр и букв. Определение значительной роли сердечно-сосудистых факторов риска в развитии когнитивного дефицита позволяет проведение вторичной профилактики нарастания когнитивных нарушений у этой группы пациентов, когда когнитивный дефицит выражен минимально, а специфического лечения этих нарушений нет. Выявлено, что эмоционально-аффективные расстройства значимо больше представлены у пациентов с субъективным когнитивным снижением, а наличие депрессии отрицательно влияет преимущественно на внимание и скорость психических процессов. Полученные результаты позволяют своевременно выявлять данные нарушения у пациентов с когнитивными жалобами и проводить их коррекцию.

Результаты нейровизуализационного исследования пациентов с доумеренным когнитивным снижением подтвердили правомерность разделения пациентов на группы с субъективным и легким когнитивным снижением - по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с легким когнитивным снижением имеется более значительная выраженность микроангиопатии, атрофии медиальных отделов коры височной доли и меньший средний объем гиппокампов по сравнению с пациентами с субъективным когнитивным снижением. Более выраженная церебральная микроангиопатия у пациентов с легким когнитивным снижением сочетается с большей представленностью сердечно-сосудистых расстройств. Полученные данные позволяют рассматривать субъективное – легкое когнитивное снижение стадиями единого патологического процесса и определяют значимость максимальной ранней диагностики когнитивного снижения.

Разработанная методика комплексной оценки доумеренного когнитивного снижения позволяет более эффективно выявлять когнитивные симптомы и факторы, усугубляющие когнитивную дисфункцию. Выявленные особенности и факторы прогноза течения, оценка нейропсихологического статуса используются при дифференцированном подходе к обследованию и лечению пациентов с начальными формами когнитивного снижения.

Предложен оптимальный алгоритм выявления доумеренного когнитивного снижения и ведения пациентов в амбулаторной практике, направленный на снижение вероятности утяжеления когнитивных нарушений у лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска, разработаны и успешно применяются в амбулаторной практике рекомендации по когнитивному тренингу пациентов.

Результаты работы могут использоваться в неврологической практике, а также в процессе обучения неврологов, гериатров в системе послевузовского профессионального образования.

Методология и методы исследования

Основные положения публикаций отечественных и зарубежных авторов по теме исследования стали методологической основой для проведения представленной диссертационной работы. Объектами исследования являлись пациенты с когнитивными жалобами, обращавшиеся за консультацией в лечебно-диагностическое отделение клиники нервных болезней им. А.Я.Кожевникова Сеченовского университета. При проведении исследования были использованы клиничко-анамнестические, нейропсихологические, лабораторные, генетические и нейровизуализационные методы. Обработка результатов осуществлялась с помощью современных методов математической статистики. Полученные данные систематизированы и изложены в главе результатов собственных исследований. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол заседания № 10-19 от 17. 07. 2019г.)

Личный вклад

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач, программы исследования, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобран контингент пациентов. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведена статистическая обработка, а также обобщены полученные данные. Автором проведен анализ клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных характеристик, лабораторных и инструментальных данных исследования пациентов в зависимости от типа ДУКС сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором предложен оптимальный диагностический алгоритм ДУКС. Таким образом, автор непосредственно участвовала на всех этапах научного исследования – определения

дизайна исследования, проведения самого исследования, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов и их публикации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены и используются в практике лечебной работы специализированного когнитивного амбулаторного приема УКБ №3 Сеченовского университета в учебно-педагогическом процессе кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Сеченовского университета. Алгоритм выявления доумеренного когнитивного снижения и ведения данных пациентов в амбулаторной практике внедрен и успешно применяется специалистами Российского геронтологического научно-клинического центра, ООО «Медилюкс-ТМ».

Положения, выносимые на защиту

1. Выделение доумеренного когнитивного снижения является правомерным и имеет важное значение для ранней диагностики когнитивных расстройств, оптимального ведения пациентов и профилактики развития более тяжелых когнитивных нарушений – умеренного когнитивного расстройства и деменции.

2. Разделение доумеренного когнитивного снижения на субъективное когнитивное снижение и легкое когнитивное снижение является целесообразным в условиях специализированной помощи.

3. Развитие доумеренного когнитивного снижения гетерогенно, оно может быть обусловлено возрастными, нейродегенеративными, сердечно-сосудистыми факторами. Наиболее значимым фактором риска развития доумеренного когнитивного снижения в среднем и пожилом возрасте среди сердечно-сосудистых факторов является артериальная гипертензия.

4. Доумеренное когнитивное снижение является клинически значимым прогностическим фактором возможного последующего снижения когнитивных функций.

5. Большую часть пациентов с когнитивными жалобами составляют женщины, что объясняется их подверженностью эмоциональному реагированию.

6. Протокол нейропсихологического исследования пациентов при подозрении на доумеренное когнитивное снижение помимо скрининговых шкал включает тест символично-цифрового замещения, тест на внимание Мюнстерберга (самые информативные), а также тест на называние категориальных ассоциаций, тест Бентона и тест соединения цифр и букв ТМТ часть В.

7. Лабораторно-инструментальное обследование пациентов с когнитивными жалобами должно включать оценку вариабельности артериального давления, пульсового давления, выявление нарушения проводимости сердца по данным электрокардиографии, атеросклеротических изменений магистральных артерий головы по данным дкплексного сканирования, определение уровня липопротеинов, гомоцистеина в крови. Эти показатели оказывают влияние на когнитивное снижение пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Результаты представленного исследования соответствуют пунктам 3, 9, 18-20 области исследования паспорта научной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом материала исследования, применением адекватных современных методов, статистическим анализом с применением современных средств математической обработки полученных данных. Результаты работы

доложены на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. В.Н.Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) «27» марта 2024 г.

Настоящее исследование поддержано грантом Российского Фонда Фундаментальных Исследований № 19-29-01112.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе: оригинальных научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России – 2; оригинальных научных статей в научных изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных Web of Science, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer – 12; иных публикации по теме диссертационного исследования -2.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 280 странице машинописного текста, построена по традиционному плану и содержит введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты с обсуждением собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы и приложение. Работа иллюстрирована 45 таблицами (39 – в тексте и 6 – в Приложениях), 22 рисунками (11 – в тексте и 11 – в Приложениях) и 2 клиническими наблюдениями. Библиография включает 330 наименований, из которых 39 отечественных и 291 зарубежных источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Доумеренное когнитивное снижение. Общие положения

Начальные формы когнитивного снижения, не достигающие стадии деменции, ограничивались понятием умеренного когнитивного расстройства (УКР) (англ. «mild cognitive impairment») [230]. Последующее изучение когнитивного снижения позволило выявить стадию, предшествующую УКР, - легкое когнитивное снижение (ЛКС) [7, 18, 82, 235] – состояние, проявляющееся снижением когнитивных функций, которое находит свое отражение в жалобах пациента и выявляется клинически при выполнении чувствительных нейропсихологических тестов (показатели скрининговых шкал у этих пациентов остаются в нормальных границах, показатели отдельных тестов выходят за пределы нормы, но эти различия не достигают 1,5 сигмы). На этой стадии когнитивное снижение значимо не затрудняет обычную профессиональную и социальную деятельность. Сотрудниками нашей клиники предложены следующие критерии ЛКС [18]:

- снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое может иметь отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;
- отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, например, краткой шкалы оценки психического статуса;
- отсутствие каких-либо объективных нарушений или трудностей повседневного функционирования;
- при расширенном нейропсихологическом исследовании легкие изменения по ряду тестов, не выходящие за пределы различий больше чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения) от нормальных показателей.

В зарубежной литературе принято обозначение доумеренных когнитивных расстройств как субъективное когнитивное снижение (СКС) (англ. subjective cognitive decline) [109, 223]. СКС диагностируется при наличии жалоб пациентов на ухудшение когнитивных функций и отсутствии объективных признаков когнитивного снижения - при обследовании их показатели когнитивного тестирования не выходят за пределы нормального диапазона. СКС было описано как возможный этап, предшествующий УКР и деменции [187, 201, 252, 253]. Критерием разделения УКР и СКС предлагается считать снижение показателей нейропсихологических тестов в более чем на 1,5 сигмы по сравнению с нормальными возрастными, гендерными, образовательными характеристиками [253]. В ряде зарубежных работ также выделяются группы пациентов с доумеренным когнитивным снижением, в которых клинически значимое снижение показателей нейропсихологического исследования не достигает уровня УКР. Это состояние обозначается как «subtle cognitive decline», «pre mild cognitive impairment», что соответствует нашему понятию ЛКС [107, 159, 252, 253].

Больные могут высказывать жалобы на повышенную забывчивость, снижение концентрации внимания, повышенную утомляемость при умственной работе, иногда – трудности подбора нужного слова в разговоре. Указанные жалобы представляют собой актуальную для пациента проблему, которая служит поводом для обращения к врачу. Пациенты при этом полностью сохраняют независимость в повседневной жизни. По данным шведских исследователей пациенты с ДУКС характеризовались относительно молодым возрастом, высоким образовательным уровнем, значительной распространенностью депрессивных симптомов и наследственного анамнеза деменции [107].

ДУКС в повседневной жизни, часто характеризующиеся пациентами как «проблемы с памятью», распространены достаточно широко. Распространенность «жалоб на нарушение памяти» по данным исследований составляет 25-50% [107, 159], а различная методология оценки ДУКС является, вероятно, причиной большого разброса частоты встречаемости этого состояния [131]. Результаты крупного норвежского исследования показали, что почти у половины лиц,

включенных в исследование, отмечались субъективные проблемы с памятью, возрастающие с возрастом [159]. Среди лиц, обращающихся за помощью в клиники памяти (обычно это пациенты с ДУКС, УКР или деменцией), распространенность ДУКС составляет от 18% до 55% [130, 166, 213].

На основании анализа литературы направления исследований, посвященных связи ДУКС с развитием деменции, можно представить следующим образом:

- 1) Разработка концепции, терминологии и критериев ДУКС.
- 2) Разработка и оценка методов выявления ДУКС.
- 3) Определение факторов, возможно влияющих на развитие ДУКС - таких как соматические заболевания; эмоционально-аффективные расстройства; влияние демографических факторов и личностных психологических особенностей.
- 4) Изучение динамики ДУКС, связи начальных форм когнитивного снижения с последующим развитием деменции - исследования данных нейропсихологического тестирования; функциональных и структурных изменений головного мозга; генетических факторов.

1.1.1. Терминология доумеренного когнитивного снижения

В западной литературе предлагается несколько взаимозаменяемых терминов: «Субъективные когнитивные нарушения»; «Субъективное ухудшение памяти»; «Субъективные жалобы на снижение памяти»; «Субъективные когнитивные жалобы», а в последнее время «субъективное снижение когнитивных функций». При обсуждении жалоб с пациентами отмечается, что предпочтительнее использовать понятие «память», потому что «познавательные или когнитивные функции» являются менее понятными. Однако, специалисты здравоохранения, работающие в клиниках памяти, отмечают, что пациенты относят к «проблемам с памятью» очень разные нарушения, такие как проблемы с поиском слов, трудности со сосредоточением внимания на написанном или прочитанном тексте или организационные сложности [47, 85, 245]. У нейропсихологов и других специалистов, эти проблемы могут относиться к разным когнитивным функциям -

например, речь, зрительно-пространственные функции, скорость психических процессов, внимание, регуляторные функции и т.д. Таким образом, специалист не может быть уверен, что имеет в виду то же самое, что и пациент, когда речь идет о жалобах пациента на память. В неврологическом сообществе активно обсуждаются термины «обесценивание», «снижение» и «жалоба» для обозначения когнитивного дефицита. В 2012 году R. Stewart [294] предложил термин «субъективные когнитивные нарушения» (СКН) для обозначения субъективных жалоб, независимо от степени нарушения когнитивных функций, то есть не относя это к наличию того или иного синдрома. При анализе 44 научных сообщений, в которых СКН были рассмотрены в связи с деменцией, Abdulrab K, Heun R. установили, что ни одно определение СКН не включает всеобъемлющий набор критериев и нет консенсуса между исследователями в вопросах диагностики СКН [40]. Критерии СКН, предложенные Abdulrab K. и Heun R., включают такие факторы, как возраст дебюта и продолжительность симптоматики. Дополнительным критерием рекомендовано считать постепенное развитие симптоматики, которое скорее всего связано с развитием возможной БА, ступенчатое или острое развитие, которое связывается с сосудистым генезом симптоматики. Эти же авторы предлагают использование информации, полученной от близких родственников пациента в качестве вспомогательных критериев. В критериях СКН, предложенных Reisberg B. с соавторами, информация, полученная от родственников, рассматривается как признак объективного когнитивного снижения и, следовательно, не может использоваться при диагностике СКН [252]. Если Abdulrab K, Heun R. использовали в своих критериях СКН жалобы на нарушение памяти, то Reisberg B. использовал термин «познавательные функции» [252].

В 2014 году международной группой исследователей предложена концепция субъективного когнитивного снижения (СКС) [159]. Утверждается, что использование термина СКС более уместно, так как сам термин указывает на ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем. Акцентируется внимание именно на снижении различных когнитивных функций, а не памяти, так как первые проявления болезни Альцгеймера (БА) могут не

ограничиваться только нарушениями памяти. Международная группа предлагает следующее определение СКС: это ощущаемое пациентом снижение любой когнитивной функции по сравнению с исходным уровнем. Признается, что СКС не связано с каким-либо конкретным заболеванием. Эта же рабочая группа исследователей предложила критерии СКС-плюс для диагностики доклинического этапа БА, которые включают:

- субъективное снижение памяти (а не других когнитивных функций);
- развитие СКС в течение последних 5 лет;
- дебют СКС в возрасте ≥ 60 лет;
- субъективное ощущение проблемы, связанной с СКС;
- субъективное ощущение снижения производительности собственной деятельности по сравнению с людьми того же возраста.

Дополнительные критерии:

- подтверждение когнитивного снижения информатором (родственником);
- наличие генотипа апополипротеина Е (APOE) $\epsilon 4$;
- положительные результаты исследования биомаркеров БА (что определяет доклинический этап БА) [159].

Критериями исключения являются УКР и деменция, а также наличие психиатрических или неврологических заболеваний (кроме БА) либо злоупотребление психоактивными веществами, которые могут объяснить имеющиеся симптомы. Симптомы депрессии или тревоги, которые не достигают значительной выраженности, не считаются критериями исключения [159].

Схематично развитие субъективного когнитивного снижения с течением времени представляется следующим образом [160]:

1. Обратимое субъективное когнитивное снижение
2. Стабильное, необратимое течение субъективного когнитивного снижения
3. Субъективное когнитивное снижение с последующим прогрессирующим когнитивным снижением, достигающим уровня умеренного когнитивного расстройства и деменции

В первом случае развивается СКС, которое полностью регрессирует, а когнитивные функции при объективной оценке стабильны. Во втором случае развивается СКС и сохраняется без ремиссии; когнитивные функции при объективной оценке также сохраняются стабильными. В основе этого типа СКС может лежать нормальный процесс старения. Либо развивается СКС, при котором объективные когнитивные функции впоследствии ухудшаются до степени деменции. В этом случае в основе развития нарушений могут лежать нейродегенеративные заболевания, в первую очередь БА.

Был предложен еще один термин для описания этапа БА с ранними объективными когнитивными признаками (*subtle cognitive decline*) - «легкого когнитивного снижения» [175]. Критерии «легкого когнитивного снижения» четко не сформулированы. Например, было высказано предположение о том, что термин может использоваться для лиц, которые выполняют тесты без отклонения от нормы, но демонстрируют признаки снижения по сравнению с исходным уровнем, или у лиц с нарушениями только при выполнении отдельных очень сложных тестов [175], что согласуется с понятием ЛКС, предложенного в нашей клинике.

1.1.2. Методология

Принятые критерии субъективного когнитивного снижения не указывают, какие методы рекомендованы для оценки конкретных его симптомов - вероятно, потому что множество различных методик, от отдельных вопросов до всеобъемлющих анкет, применяются в текущих исследованиях. В настоящее время не существует «золотого стандарта» для диагностики ДУКС [175, 201]. В специализированных учреждениях - клиниках памяти у пациентов может диагностироваться ДУКС на основании того, что они обратились за помощью по причине наличия когнитивных симптомов, но когнитивные нарушения не удалось подтвердить при нейропсихологическом тестировании [213]. У специалистов нет рекомендаций по использованию конкретных методов или вопросников для диагностики субъективного когнитивного снижения [248]. В 39% исследований

субъективное ухудшение памяти определялось путем ответа пациентом на один вопрос (наиболее частая вариация «есть ли у вас проблемы с вашей памятью?») с ответом «да / нет». Этот метод критикуется за его неспецифичность [253].

Существует несколько вопросников, сильно варьирующих в зависимости от количества вопросов, способа разработки и надежности [53]. Опросник МАС-Q (оцениваются жалобы на память) и ECog (вопросник повседневной когнитивной деятельности, оценивающий несколько когнитивных функций) были наиболее часто используемыми при исследовании СКС. Опросник МАС-Q был разработан в 1992 году, шесть вопросов, входящие в опросник, были отобраны на основе клинических опыта и эмпирических данных возрастного снижения памяти. Он был разработан для количественной оценки наличия и выраженности жалоб на нарушение памяти у пожилых людей [86]. Эти и другие опросники, которые выделяются как наиболее часто используемые в литературе, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Методики, используемые для оценки субъективного когнитивного снижения

| Название опросника, год, страна | Особенности (количество вопросов) | Участники исследования | Исследования |
|---|-----------------------------------|----------------------------|--|
| Опросник когнитивного функционирования -Cognitive Dysfunction Questionnaire (CDQ), 2011, Швеция | 20 | Популяционное исследование | Vestergren P, Ronnlund M, Nyberg L, Nilsson LG. Development of the Cognitive Dysfunction Questionnaire (CDQ) in a population-based sample. Scand J Psychol. 2011; 52:218-28. |

Продолжение Таблицы 1

| | | | |
|---|----|---|--|
| Опросник самооценки когнитивных нарушений Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q), 2013, Швеция | 45 | Клиники и памяти, пациенты с СКС и здоровые волонтеры | Eckerstrom M, Skoogh J, Rolstad S. et al. Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q)-a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls. Int Psychogeriatr. 2013; 25:420-30. |
| Опросник субъективного когнитивного снижения Subjective Cognitive Decline Questionnaire (SCD-Q), 2014, Испания | 24 | Здоровые волонтеры, пациенты с СКС, УКР и деменцией | Rami L, Mollica MA, Garcia-Sanchez C. et al. The Subjective Cognitive Decline Questionnaire (SCD-Q): a validation study. J Alzheimers Dis. 2014; 41:453-66. |
| Опросник субъективных когнитивных жалоб Subjective Cognitive Complaints Questionnaire (SCCQ), 2006, Австралия | 60 | Здоровые волонтеры | Newson RS, Kemps EB. The nature of subjective cognitive complaints of older adults. Int J Aging Hum Dev. 2006; 63:139-51. |
| Шкала оценки повседневных когнитивно опосредованных функциональных способностей у пожилых людей, Everyday cognition scale (Ecog), 2008, США | 39 | | Farias ST, Mungas D, Reed BR. et al. The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties. Neuropsychology. 2008; 22:531-44. Edmonds EC, Delano-Wood L, Galasko DR, Salmon DP, Bondi MW., Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Subjective cognitive complaints contribute to misdiagnosis of mild cognitive impairment. J Int Neuropsychol Soc. 2014; 20:836-47. |

Продолжение Таблицы 1

| | | | |
|--|----|--|--|
| Опросник когнитивной недостаточности -Cognitive Failures Questionnaire (CFQ), 1982, Великобритания | 25 | Популяционное исследование | Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. Br J Clin Psychol. 1982;21 (Pt 1):1-16. |
| Опросник оценки жалоб на память - Memory Functioning Questionnaire (MFQ), 1990, США | 25 | Здоровые волонтеры | Gilewski MJ, Zelinski EM, Schaie KW. The Memory Functioning Questionnaire for assessment of memory complaints in adulthood and old age. Psychol Aging. 1990; 5:482-90. |
| Опросник для самооценки нарушений памяти - (MAC-Q), 1992, США | 6 | Пациенты с УКР | Crook TH, 3rd, Feher EP, Larrabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. Int Psychogeriatr. 1992; 4:165-76. |
| Шкала оценки субъективных жалоб на память - Subjective memory complaints scale (SMC), 1996, Голландия | 10 | Популяционное исследование, пациенты с СКС | Schmand B, Jonker C, Hooijer C, Lindeboom J. Subjective memory complaints may announce dementia. Neurology. 1996; 46:121-5. |
| Опросник для оценки легких и умеренных когнитивных нарушений - Questionnaire for mild to moderate cognitive impairment (PROCOG), 2006, США | 55 | Пациенты с УКР и легкой БА | Frank L, Flynn JA, Kleinman L. et al. Validation of a new symptom impact questionnaire for mild to moderate cognitive impairment. Int Psychogeriatr. 2006; 18:135-49. |

Многие из часто используемых вопросников были разработаны около 20-30 лет тому назад. Опросники, разработанные в последующие годы, были апробированы в целевых клинических популяционных исследованиях.

1.2. Демографические факторы

Возраст связан с некоторым снижением когнитивных функций, и поэтому ДУКС может отмечаться у здоровых пожилых людей. Крупные популяционные исследования показали, что распространенность начальных форм когнитивного снижения у взрослых здоровых людей составляет от 25 до 50% [318]. В крупном голландском исследовании сообщалось о распространенности СКС у 29% молодых людей и у 52% пожилых людей [144]. БА не является единственной причиной субъективного снижения когнитивных функций, субъективные жалобы на нарушение памяти могут быть связаны с другими причинами, такими как нормальное старение, особенности личности, психические расстройства, употребление определенных психотропных препаратов [106, 108, 122, 141]. Некоторые авторы задаются вопросом: достаточно ли наличия только жалоб для повышения риска развития деменции [166]. Этот вопрос ставится, исходя из следующих наблюдений: во-первых, жалобы на нарушение памяти очень распространены у пожилых людей (и поэтому могут быть неспецифическими), и во-вторых, существует высокая распространенность непонимания и невозможность объективно оценить свое состояние, особенно среди пожилых пациентов с когнитивными и эмоционально-аффективными нарушениями [309]. В некоторых исследованиях анализировалось, повышает ли риск развития деменции подтверждение информатором ослабления познавательных способностей у пациента [130, 176]. Gifford с коллегами отмечали, что изолированные жалобы пациента, не подтверждаемые информатором, имели коэффициент конверсии в деменцию 2,1 - аналогично риску прогрессирования в случае, когда информация получена только от информатора [130]. С другой стороны, если информация

получена как от пациента, так и от информатора, то риск когнитивного снижения возрастает до 4,14 [130].

Отражением того, как ДУКС воспринимается пожилыми людьми, является обращаемость за медицинской помощью, которая является достаточно низкой среди возрастного контингента, что может объясняться тем, что легкие когнитивные изменения могут восприниматься как признак нормального старения большинством пожилых людей. Было показано, что обращение за медицинской помощью зависит от уровня образования и правильной оценки своих проблем, а не от возможных факторов риска развития деменции. Werner P. с соавторами выявили, что факторами, связанными с более низкой частотой обращаемости за медицинской помощью, являются социально-экономические проблемы: малообеспеченность, низкий уровень образования или принадлежность к этническим меньшинствам [322]. Кроме того, когнитивные проблемы могут восприниматься пожилыми людьми как «нормальный» признак старения, поэтому обращение за медицинской помощью откладывается на более длительное время [229]. Исследование Begun A. показало, что менее 20% пожилых пациентов, которых беспокоит снижение памяти, обращались к врачам [60]. При сравнении обращаемости по поводу жалоб, связанных с семнадцатью различными симптомами, такими как стенокардия, астма, проблемы со слухом, головные боли, нарушение сна и т. д., субъективное ухудшение памяти было пятым по частоте симптомом, но наименее вероятным поводом для обращения за медицинской помощью [149]. Чаще при наличии субъективных когнитивных симптомов люди обращаются за советом к друзьям, членам семьи или интернету потому, что в обществе проблемы с памятью объясняются небιологическими факторами, и следовательно, не поддаются лечению [163]. Эти данные могут свидетельствовать, что когнитивные нарушения диагностируются на поздних этапах, когда возможности медицинской помощи ограничены.

В одних исследованиях было показано, что распространенность ДУКС увеличивается с возрастом [84], в других исследованиях эта зависимость не подтвердилась [162]. Говоря о гендерных различиях, данные исследований

противоречивы. Так, Holmen J. с соавторами не обнаружили четких различий между мужчинами и женщинами [144], а китайские исследователи показали, что у мужчин с СКС отмечались большие объемы гиппокампов, но они хуже справлялись с когнитивными тестами по сравнению с женщинами с СКС [320]. Взаимосвязь между депрессивной / тревожной симптоматикой и обращаемостью за медицинской помощью неясна, так как сообщалось как о положительных [322], так и об отрицательных ассоциациях [233].

1.3. Связь носительства гена ApoE ε4 с доумеренным когнитивным снижением

Для наиболее распространенной формы деменции – БА с поздним дебютом - ε4 вариант гена, кодирующего аполипротеин, является хорошо известным фактором риска, возможно, обуславливающим нарушение механизмов нейронной защиты и восстановления, что может привести к увеличению отложения бета-амилоида в головном мозге [43, 207]. В исследовании Mandeka M. с соавт. было выявлено, что распространенность генотипа ApoE ε4 была одинаковой у пациентов с СКС (33%) по сравнению с пациентами с УКР (32%) [196]. Исследование на базе клиники памяти в Швеции также выявило несущественные различия в распространенности ApoE ε4 между группами пациентов с СКС и УКР [127]. Американские исследователи показали, что сочетание наличия ApoE с маркерами бета-амилоида / тау-протеина может увеличивать риск развития альцгеймеровской деменции у пациентов с СКС [82, 330].

1.4. Течение доумеренного когнитивного снижения

В популяционных исследованиях, представленных в информационных ресурсах, начальные формы когнитивного снижения диагностируются путем ответа на вопрос или заполнение вопросника о состоянии когнитивных функций или памяти [232]. Эта проблема особенно актуальна, учитывая высокую

распространенность субъективных когнитивных симптомов в демографических исследованиях. Если жалобы на нарушение памяти достаточно серьезны, чтобы обратиться за помощью к специалисту, то они имеют высокую клиническую ценность, что подтверждается в исследовании итальянских авторов, которые отмечают, что когнитивное снижение было более выраженным у пациентов, которые самостоятельно обратились за помощью в клинику памяти, по сравнению с теми, кто был включен в популяционные исследования [45, 72, 267]. В литературе имеются противоречивые данные по динамике развития начальных форм когнитивного снижения: с одной стороны отмечается, что пациенты с жалобами на нарушение памяти имеют более высокий риск перехода в деменцию [105, 114, 117, 142, 154, 155], с другой стороны были получены и отрицательные результаты [206]. Эпидемиологические исследования, как правило, включают большее количество пациентов, имеют большую длительность по сравнению с клиническими исследованиями, в то время как клинические исследования отличаются более подробным и тщательным изучением респондентов [50]. В клинических исследованиях часто используются более обширные батареи нейропсихологических тестов для оценки когнитивного статуса, поэтому порог для определения когнитивного снижения в них ниже. Кроме того, выборки исследований могут различаться по набору «контрольной группы» или «здоровых добровольцев». Обычно в исследование добровольцы набираются посредством рекламы в средствах массовой информации по сравнению с контрольной группой, случайным образом выбранной из населения. Было показано, что у добровольцев по сравнению с обычным населением чаще встречается наследственный анамнез деменции [71]. Это не удивительно, поскольку лица, имеющие родственников с деменцией, могут быть более мотивированны для содействия исследованиям деменции. Таким образом, следует отметить, что в некоторых случаях добровольчество в клиническом исследовании может «замаскировать» начальное когнитивное снижение. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что существуют значительные вариации, в зависимости от типа исследований и выборки в этой области исследований.

В литературе приводятся ряд исследований, посвященных динамике возможного развития начальных форм когнитивного снижения. Гипотеза, выдвинутая Reisberg В. в 1986 году [250] - о том, что фаза, характеризующаяся субъективными когнитивными симптомами, должна длиться примерно 15 лет до начала УКР, - была подтверждена исследованием в 2006 году [238], в котором пациенты наблюдались в течение 8,9 лет. Исходя из 15-летней гипотезы, это привело бы к 59% скорости развития УКР. Наблюдаемый уровень составил 61,4%, таким образом, довольно близко к предполагаемому уровню прогрессирования. В обзоре Reid L.M. с соавт. резюмировал результаты исследований, проведенных в научном сообществе до 2006 года, и пришел к выводу, что субъективные жалобы на память являются предиктором последующего снижения когнитивных функций и развития деменции [247]. В метаанализе [206], включающем и сравнивающим данные 32 проспективных продольных исследований пациентов с субъективными жалобами на нарушение памяти сообщалось, что ежегодный коэффициент конверсии начального когнитивного снижения в деменцию составляет 2,3%, по сравнению с 1% для субъектов без СКС, что представляет собой двукратное увеличение риска развития деменции при наличии субъективных когнитивных жалоб. Совокупная доля лиц с начальным когнитивным снижением, у которых развилась деменция в течение 5 лет, составила 11%. Годовой коэффициент конверсии СКС в УКР составил 6,7%. Авторы пришли к выводу, что субъективные когнитивные жалобы являются клинически значимым показателем последующего снижения когнитивных функций [206]. Продольные исследования [193, 239, 310, 324, 325] показали, что у пациентов на доклинической стадии БА, которые сообщают о субъективных ощущениях снижения когнитивных функций, риск прогрессирования либо до УКР, либо до деменции в течение 3 лет составляет 40–62%. В исследовании Hesse E. с соавт. [141] сообщается, что у 19% пациентов с СКС через 6 лет развивается деменция.

В течение последнего десятилетия количество клинических продольных исследований начальных форм когнитивного снижения увеличилось, что отражает актуальность данной проблемы. С 1995 по 2007 год в нескольких крупных

популяционных исследованиях изучалась связь субъективных когнитивных симптомов с последующим развитием деменции у пожилых людей [61, 183, 271, 274]. В ряде исследований была выявлена положительная связь [297, 239], тогда как в других исследованиях были получены отрицательные результаты [164, 312]. Исследования варьируются от крупных многоцентровых, таких как ADNI [108, 304], AIBL [73, 263], DESCRIPA [316] и LADIS [313], до исследований на базе одного центра [111, 278]. Elfgren С. и соавт., анализируя выборку из шведской клиники памяти, пришли к выводу, что риск развития УКР у пациентов с субъективными жалобами на нарушение памяти был незначительным в течение 3 лет, так как 88% респондентов оставались стабильными [111]. Исследование выборки из британской клиники памяти, включало 62 пациента с СКС, которые наблюдались в среднем в течение 3,7 лет, у 24% из них развилось УКР амнестического типа или деменция в течение этого времени. Кроме того, было отмечено, что развитие СКС в возрасте старше 61 года или в более позднем возрасте является предиктором дальнейшего когнитивного снижения [122]. В южнокорейском исследовании приняли участие 129 пациентов с субъективными нарушениями памяти, которые наблюдались 0,5-4,7 года, у 22% из них развилось УКР или деменция в течение периода исследования. Авторы показали, что возраст, низкие когнитивные показатели на исходном уровне и носительство APOE ε4 явились предикторами когнитивного снижения [145]. Испанское исследование пациентов с субъективными жалобами на нарушение памяти показало, что УКР развились у 25% пациентов в течение среднего периода наблюдения 3 года, из них у трех человек с аномальными показателями биомаркеров БА в ЦСЖ развилась деменция [277]. В португальском исследовании пациентов с субъективными когнитивными симптомами у 37% из них развивалась деменция в течение периода наблюдения (не менее 2 лет) [278]. В немецком исследовании пациентов с субъективными нарушениями памяти, которые наблюдались в течение 3 лет, исследовались показатели метаболизма глюкозы (по данным ПЭТ) и нейровизуализации (МРТ головного мозга). У пациентов с СКС отмечалось большее снижение эпизодической памяти по сравнению с контрольной группой, не

было отмечено различий по управляющим и нейродинамическим функциям. В этом исследовании отмечались слабые корреляции между когнитивным ухудшением и данными визуализации головного мозга [269]. В литературе приведены данные 14 исследований, длительность которых варьировала от одного до девяти лет (в среднем 4,5 года), а среднее число участников составило более 1800 человек. В европейском исследовании LADIS было выявлено, что СКС является предиктором деменции при БА, а также при БА с сосудистым компонентом (болезнь малых сосудов, микроангиопатия) [313]. Анализ аутопсий показал, что субъективные жалобы на нарушение памяти, отмечавшиеся в течение нескольких лет до наступления летального исхода, могут быть предиктором БА (при аутопсии отмечалось наличие сенильных бляшек и интранейрональных клубочков) у пожилых людей без деменции [56, 173].

Таким образом, по данным многочисленных зарубежных исследований связь субъективных когнитивных жалоб и последующего когнитивного снижения не очевидна, данные исследований противоречивы, в ряде исследований отмечено стабильное течение СКС, в других исследованиях у большинства лиц с субъективными когнитивными жалобами наблюдается более быстрое когнитивное снижение, чем у лиц без подобных жалоб, частота развития более серьезного когнитивного дефицита колеблется по данным различных исследований от 6 до 60% в зависимости от времени исследования. В России исследования динамики когнитивных функций при наличии когнитивных жалоб не проводилось.

1.5. Факторы риска развития доумеренного когнитивного снижения

1.5.1. Связь доумеренного когнитивного снижения с депрессивной и тревожной симптоматикой

Ассоциация между отрицательной оценкой собственного когнитивного статуса и пониженным настроением, таким как депрессивная симптоматика, является весьма оправданной. Во время эпизодов депрессии в гиппокампе

наблюдаются патологические изменения в виде потери отростков дендритов, синапсов, глии и нарушения нейрогенеза, что приводит к снижению объема гиппокампа, которое можно выявить при нейровизуализации. Гиппокамп связан с дорсолатеральной префронтальной корой и гипоталамусом, по этой причине патологические изменения в гиппокампе могут нарушать функционирование не только гиппокампов, но и других структур головного мозга. Гиппокамп отвечает за процессы обучения и памяти, дорсолатеральная префронтальная кора обеспечивает функции памяти, внимания, а также участвует в обеспечении мотивационной сферы и управляющих функций. При депрессии вследствие нарушения структуры гиппокампа нарушаются и его функции [110]. Устойчивое снижение объема гиппокампа наблюдается у пациентов с длительностью депрессии более 1 года и имеющих более одного депрессивного эпизода в анамнезе, а повторные эпизоды депрессии лежат в основе дальнейшего снижения объема гиппокампов [16].

Депрессивное состояние приводит к негативному самовосприятию, что в свою очередь может привести к нарастанию жалоб [270]. Связь между депрессивной симптоматикой, тревогой и СКС, подтверждается как в клинических, так и в популяционных исследованиях [57, 58, 73, 98, 111, 182, 281]. В одном крупном американском популяционном исследовании было отмечено, что ассоциация между депрессивной симптоматикой, чувством тревоги и субъективными жалобами на нарушение памяти была сходной в разных возрастных группах людей 18-99 лет [264]. В целом, связь негативного аффекта и субъективных когнитивных симптомов установлена во многих исследованиях, тем не менее, эта связь до конца не ясна и представляет собой классическую проблему «что первично?». Депрессия может быть как проявлением продромальной стадии деменции, так и независимым фактором риска развития деменции [185]. Недавние результаты, полученные Kessing L. [168], свидетельствуют о том, что некоторые формы депрессивного расстройства у лиц в возрасте до 65 лет, особенно рецидивирующая депрессия, могут быть долгосрочными факторами риска последующего развития деменции, тогда как появление депрессивных симптомов в более старшем возрасте может быть частью продромальной фазы деменции.

Кроме того, депрессивная симптоматика часто отмечается при УКР [54, 151] и при деменциях [192], особенно при сосудистой деменции [55]. В исследовании американских и австралийских специалистов было показано, что у здоровых пожилых людей с положительными результатами исследования бета-амилоида в ЦСЖ, тревожные симптомы являлись предиктором снижения когнитивных функций [232, 261]. Крупные клинические многоцентровые исследования пожилых людей выявили связь между депрессивными симптомами и изменениями белого вещества (лейкоареозом) головного мозга [170, 216, 300, 301]. Вероятно, что изменения белого вещества играют роль в патогенезе депрессии в пожилом возрасте [2, 121, 203]. Напротив, исследование Paradise M.B. с соавт. показало, что субъективные жалобы на нарушение памяти чаще ассоциируются с депрессивным расстройством, чем с сосудистыми факторами риска [224]. Результаты исследования, проведенного в Осло, свидетельствуют, что депрессивные симптомы отмечались у 40% пациентов с нарушениями памяти [54]. Полученные авторами данные не подтверждают гипотезу о том, что депрессия связана с развитием БА у пожилых людей с субъективными или легкими когнитивными нарушениями, исследователи не смогли выявить связь между депрессивными симптомами и изменениями головного мозга альцгеймеровского типа, такими как аномальные концентрации биомаркеров в ЦСЖ и структурно-функциональные маркеры нейровизуализации головного мозга - ни у пациентов с СКС, ни при УКР [54, 325]. Результаты исследования Buckley R. с соавт. показали, что у здоровых добровольцев с высокими показателями когнитивных тестов по мере появления субъективных когнитивных жалоб проявлялись и более выраженные депрессивные симптомы, по сравнению с испытуемыми с более низкими баллами по когнитивным тестам. Эти результаты были особенно выражены у лиц без патологического изменения бета-амилоида в ЦСЖ [73].

Несмотря на убедительную связь между ДУКС и аффективными факторами, важно отметить, что наличие субъективных когнитивных симптомов может быть не связано с патологическим процессом, учитывая высокую распространенность ДУКС у нормального стареющего населения [228]. Американские исследователи

обнаружили, что у пожилых людей с СКС депрессивные симптомы выявляются не чаще, чем в группе пациентов с объективными когнитивными нарушениями [143]. Это важно, поскольку когнитивные жалобы при отсутствии объективного когнитивного снижения часто объясняют наличием депрессии. Следует отметить, что по данным разных исследований СКС часто ассоциируется с легкими симптомами депрессии или тревоги, но, возможно, что эти симптомы не следует преждевременно рассматривать как причину когнитивных жалоб, поскольку эмоциональные расстройства могут сочетаться с начальными формами когнитивного снижения вследствие общей основной причины или являться результатом развития СКС [143].

Таким образом, связь между эмоционально-аффективными нарушениями и когнитивной дисфункцией - как объективной, так и субъективной остается до конца не ясной.

1.5.2. Связь доумеренного когнитивного снижения с метаболическими расстройствами

Многими исследователями признается, что сахарный диабет (СД) сопровождается снижением когнитивных функций, приводящим к УКР или деменции [92, 329]. Кроме того, как эпидемиологические, так и экспериментальные исследования продемонстрировали связь между БА и СД 2-го типа. В большинстве исследований подчеркивается патогенетическая роль инсулинорезистентности (ИР) в нарушении функции нейронов, а некоторые авторы называют БА «диабетом 3-го типа» [174, 275]. Связь СД с когнитивным снижением одинакова для всех возрастных групп и имитирует ускоренное старение мозга [249]. Хроническое повышение уровня глюкозы в крови приводит к хронической гиперинсулинемии, которая, в свою очередь, вызывает хроническое воспаление в тканях головного мозга [52, 100]. Конечные продукты гликозилирования приводят к воспалительным реакциям, которые, в свою очередь, играют роль в нарушении целостности гематоэнцефалического барьера [317], что делает паренхиму головного мозга более

уязвимой для токсичных циркулирующих продуктов, включая фибрин, плазмин, тромбин и другие белки, что приводит к нарушению нормального гомеостаза нейронов. Кроме того, медиаторы воспаления, такие как интерлейкины, фактор некроза опухоли α и С-реактивный белок, количество которых увеличено из-за воспаления, вызванного СД, также вовлечены в развитие когнитивного дефицита [237, 133]. Это состояние приводит к искажению передачи сигналов инсулина и устраняет доступность инсулина в головном мозге (посредством снижения транспорта инсулина через гематоэнцефалический барьер). Поскольку в гиппокампе много рецепторов инсулина, резистентность к инсулину и ограниченная передача сигналов инсулина в головном мозге оказывают влияние на когнитивные функции [212]. Считается, что синаптическая дисрегуляция играет важную роль в патогенезе деменции при СД.

Другие факторы также могут способствовать развитию когнитивного снижения, вызванного СД, в частности, изменение метаболизма кальция играет роль в развитии нейродегенерации у пациентов с СД [116]. Амилин представляет собой гормон, секретируемый бета-клетками поджелудочной железы, который играет роль в регуляции гликемии, предотвращая резкие скачки уровня глюкозы в крови после приема пищи. Повышенный уровень амилина при СД приводит к олигомеризации и секреции олигомеров в плазме крови. Циркулирующие олигомеры вызывают отложение амилоида, микрокровоизлияния, последующее воспаление и дегенерацию в паренхиме головного мозга. Подобные изменения отмечаются в паренхиме головного мозга пациентов с БА [156, 118]. Деменция у людей с СД 2 типа отмечается в среднем на 2,5 года раньше, чем в сопоставимых популяциях без диабета [64]. Развитие когнитивной дисфункции при СД связано с процессами нейровоспаления и изменением цереброваскулярной реактивности [80].

Известно, что инсулин способствует гипофосфорилированию тау-белка, что стабилизирует микротрубочки и способствует полимеризации тубулина. Было продемонстрировано, что интраназальная терапия инсулином может иметь положительное влияние на когнитивные функции у пациентов с БА [256].

Нарушения обмена веществ являются важной патофизиологической основой заболеваний, связанных с когнитивными нарушениями [259, 266]. Накопление β -амилоида и фосфорилирование тау-протеина - два фундаментальных процесса при БА, наблюдались в островках поджелудочной железы у пациентов с СД («диабет 3 типа») [125]. Отложения бета-амилоида являются наиболее типичным морфологическим поражением островков при СД 2-го типа. В исследовании Ursache A. с соавт. было показано, что высокая инсулинорезистентность была связана с меньшим количеством серого вещества в гиппокампе и префронтальных областях мозга у подростков и молодых людей без СД [298, 308]. Лишь отдельные исследования были посвящены связи СД с субъективными когнитивными жалобами и показали, что СД связан с увеличением субъективных жалоб на нарушение памяти у людей среднего и старшего возраста [224]. В американском исследовании было показано, что депрессия может играть более важную роль в развитии СКС у пациентов с СД, поэтому авторы считают, что при ведении пациентов с СД следует уделять больше внимания эмоциональным расстройствам, нежели диабету [171].

1.5.3. Доумеренное когнитивное снижение и сердечно-сосудистые факторы риска

Поскольку ДУКС изучалось в основном у пациентов с БА, имеется лишь ограниченное число публикаций о влиянии различных сердечно-сосудистых заболеваний на развитие и прогрессирование ДУКС. Сердечно-сосудистые заболевания являются важным фактором риска развития когнитивных нарушений [33, 260]. Данные многочисленных исследований указывают на связь между БА и сердечно-сосудистыми факторами риска, включая мерцательную аритмию, тромботические поражения сосудов, артериальную гипертонию, гипотензию, сердечную недостаточность, высокие сывороточные маркеры воспаления, ишемическую болезнь сердца и низкий сердечный индекс [63, 103].

У пожилых людей церебральная перфузия снижается с возрастом, а дополнительное снижение церебрального кровотока, возникающее из-за сердечно-сосудистой патологии, увеличивает вероятность развития когнитивного дефицита [95]. Данные исследований также свидетельствуют о том, что нейрональный энергетический кризис, вызванный гипоперфузией головного мозга, может быть причиной нарушений синтеза белка, который впоследствии приводит к классическим нейродегенеративным поражениям, включающим образование бета-амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков.

Понимание того, как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут вызывать прогрессирующее когнитивное нарушение, позволяет лучше понять патофизиологию нейродегенеративного процесса и выделить методы профилактики или лечения сердечно-сосудистых факторов риска когнитивного снижения.

Исследования, проведенные в начале 1990-х годов, свидетельствовали о том, что сердечно-сосудистые заболевания могут быть предрасположенностью к БА [63, 104]. Течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний зависят от возраста пациента, образа жизни, первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, генетических и патологических факторов, влияющих на структурные и гемодинамические функции. Гипоперфузия головного мозга вследствие низкого сердечного выброса или артериальной гипотонии вызывает когнитивные нарушения внимания и памяти [242], а более поздние исследования показали, что когнитивный дефицит вследствие гипоперфузии мозга может привести к развитию БА [319, 139, 148]. Патофизиологическая связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и амилоидной ангиопатией, по-видимому, способствует развитию БА [104, 325].

Когда речь идет об артериальной гипотонии, ее связь с когнитивным снижением обычно игнорируется в клинической практике. Одной из причин такого подхода является мнение, что низкое системное артериальное давление не вызывает дисфункцию головного мозга, поскольку компенсаторная ауторегуляция

предотвращает развитие гипоперфузии головного мозга [167]. Тем не менее, исследования подтвердили, что у пожилых людей церебральная ауторегуляция малоэффективна при хроническом снижении артериального давления и низком сердечном выбросе, это может привести к недостаточности мозгового кровотока и сопутствующим изменениям [215, 225, 314, 319]. Исследования показали, что при нормальном старении, начиная с 60 лет, отмечается снижение гемоперфузии головного мозга примерно на 20% [97, 140], поэтому любые факторы, которые дополнительно снижают мозговую перфузию, могут привести к повреждению или гибели нейронов [94, 115]. Головной мозг зависит от постоянного и оптимального притока крови для поддержания нормальной активности нейронов и структурной целостности [128]. Патология церебральной ауторегуляции является одним из факторов, который способствует когнитивной недостаточности у пожилых людей с хроническими сосудистыми поражениями, а церебральные вазоактивные медиаторы (эндотелиальный оксид азота, аденозин, простациклин и эпоксигеназы, которые участвуют в образовании вазоконстрикторов, таких как тромбоксан A₂, эндотелин-1 и 20-гидроксиэйкозатетраеновые кислоты (20-НЕТЕ)) могут быть «соучастниками» нейродегенеративного процесса. Было показано, что фармакологическое ингибирование 20-НЕТЕ нарушает церебральную ауторегуляцию *in vivo* [226].

Другие сосудистые факторы риска, такие как хроническая гипертензия, могут сдвигать процессы ауторегуляции в сторону более высокого уровня артериального давления [241]. Этот адаптивный механизм в некоторой степени защищает мозг от артериальной гипертонии, но он также может сделать его более уязвимым при гипоперфузии головного мозга у пожилых людей, которые подвергаются агрессивному лечению гипотензивными средствами, вызывающими гипотонию. По этой причине утверждалось, что следует проявлять осторожность, когда пожилые люди с легкой или умеренной гипертонией принимают антигипертензивную терапию, поскольку такое лечение может привести к нерегулируемой гипотонии и повышению риска развития деменции [78, 120, 195, 243]. Последние данные свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших

установку стента сонной артерии по поводу атеросклероза, наблюдалось либо нейркогнитивное улучшение в течение 12 месяцев, либо отсутствие ухудшения состояния по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о том, что эта процедура является безопасной и, возможно, эффективной [279].

Многие западные исследования, в том числе исследования Framingham, Kungsholmen и Honolulu-Asia Aging, выявили нарушение когнитивных функций у гериатрических пациентов с артериальной гипертензией [136, 178]. Было показано, что артериальная гипертензия у пожилых людей является потенциальным фактором риска развития БА [172, 280, 296, 325]. В исследовании британских ученых было показано, что и возраст, и длительность АГ в долгосрочной перспективе отрицательно сказываются на когнитивной деятельности [112]. Были получены доказательства того, что отрицательная связь АГ с когнитивным функционированием представляет собой постепенный процесс, который происходит в течение длительного периода времени [96, 217]. Что до сих пор неясно, так это то, как именно артериальная гипертензия увеличивает частоту развития БА, особенно у тех пациентов, кто не получал лечения гипотензивными средствами [113]. Также неясно, может ли антигипертензивная терапия значительно уменьшить или нивелировать когнитивное снижение.

Гипоперфузия головного мозга вследствие артериальной гипертензии может быть следствием «жесткости» сосуда, повышенного сосудистого сопротивления и нарушения гемодинамики и является достаточным основанием для постепенного снижения когнитивных функций, наблюдаемого во время старения [102, 290]. Крупные рандомизированные контролируемые исследования (SYSTEUR, PROGRESS, HOPE, MRC, SHEP, SCOPE и HYVET-COG) изучали влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. В трех исследованиях (SYSTEUR, PROGRESS, HOPE) были обнаружены положительные результаты применения антигипертензивной терапии в отношении снижения когнитивных функций и развития деменции, в то время как в других четырех исследованиях (MRC, SHEP, SCOPE и HYVET-COG) не было отмечено существенных различий между пациентами, получавшими и не получавшими лечение [169]. Тем не менее,

положительные результаты исследований SYSTEUR, PROGRESS и HOPE открывают возможность использования целевой сердечно-сосудистой терапии для снижения риска развития БА и сосудистой деменции.

Известно, что высокое артериальное давление снижает мозговой кровоток, но механизмы этого процесса остаются неясными [220]. Так как при повышении артериального давления сердечный выброс остается нормальным, можно выделить две возможные причины снижения мозгового кровотока. Во-первых, артериальная гипертония может увеличить системное сосудистое сопротивление и замедлить нормальный кровоток. Во-вторых, мозговой кровоток может падать при высоком артериальном давлении из-за прямого повреждения эндотелиальных клеток головного мозга [220]. Было показано, что активация оксида азота в сосудах понижает активность ВАСЕ-1, исходного протеолитического фермента, ответственного за синтез пептида А и активирует ВАСЕ-2, фермент, который расщепляет белок-предшественник амилоида и препятствует образованию А β [240]. Таким образом, терапия, направленная на контроль высокого артериального давления, в свою очередь снижает возможность развития хронической гипоперфузии головного мозга у пациентов с гипертонической болезнью, может предотвратить или отсрочить развитие когнитивных нарушений [222].

Сердечная недостаточность часто связана с другими сопутствующими сосудистыми факторами риска развития когнитивных нарушений, включая ишемическую болезнь сердца, гипертонию и мерцательную аритмию [65]. Сердечная недостаточность — это состояние, при котором сердце не может адекватно перекачивать достаточное количество крови для удовлетворения потребностей организма, характеризуется слабостью, отеком тканей и одышкой [42].

Наиболее распространенной причиной сердечной недостаточности является стеноз коронарных артерий, которые снабжают сердце кислородом. Гипоперфузия головного мозга является распространенным осложнением сердечной недостаточности [319]. Сердечная недостаточность является наиболее распространенной причиной госпитализации среди пожилых людей, усугубляет

когнитивные нарушения и повышает риск развития БА [44]. Исследование Alves T. C. с соавт. указывает на то, что сердечная недостаточность у пожилых людей связана со снижением мозгового кровотока в задней поясной извилине и височно-теменной коре - областях, которые связаны с памятью и визуально-пространственной ориентацией. Эти результаты интересны с той точки зрения, что нарушения памяти и визуально-пространственная дисфункция являются одними из самых ранних признаков БА [44].

Несмотря на то, что когнитивные функции снижаются при сердечной недостаточности, эти нарушения могут нивелироваться после имплантации кардиостимулятора пациентам с брадикардией или при применении селективных сердечно-сосудистых средств [44]. Таким образом, лечение сердечной недостаточности с целью устранения гипоперфузии головного мозга может оказать существенное влияние на снижение риска развития когнитивного дефицита у этих пациентов.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) связана со снижением кровоснабжения сердца. Это происходит при сужении артерий, которые снабжают кровью сердечную мышцу, из-за накопления субинтимальных жировых отложений, называемых атероматозными бляшками. Бляшки являются основным проявлением атеросклероза в коронарных, периферических или церебральных кровеносных сосудах. Риск развития когнитивных нарушений может возрастать в первую очередь при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов, что приводит к снижению гемоперфузии головного мозга. Это мнение подтверждается наличием высокого уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в крови пациентов с вероятной БА [199]. Проводился ряд исследований, посвященных изучению роли статинов относительно риска развития БА. Однако результаты исследований неубедительны и спорны в отношении нейропротективного эффекта статинов [315].

По мнению многих исследователей [119, 241, 243] профилактические меры по снижению риска развития когнитивных нарушений посредством воздействия на факторы риска является разумной клинической стратегией. Для этой цели

требуется диагностическое выявление сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей (> 60 лет), которые жалуются на проблемы с памятью во время клинического обследования. На основании поперечных и продольных эпидемиологических исследований, в которых участвовали пожилые люди, сообщалось о множестве факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с развитием когнитивных нарушений. К ним относятся высокий уровень липидов / холестерина в сыворотке, высокий уровень гомоцистеина в сыворотке, индекс массы тела, курение, отсутствие физической активности, нездоровое питание, артериальная гипертензия и гипотония, метаболический синдром [190]. Наличие двух или более таких факторов риска, как правило, увеличивает вероятность развития БА [119]. Однако, многие из этих факторов риска при своевременном выявлении могут быть скорректированы или успешно вылечены. В американском исследовании, проведенным методом телефонного опроса, у 220 221 лиц в возрасте 45 лет и старше с субъективными нарушениями памяти отмечалось большее количество сопутствующих заболеваний, по сравнению с лицами без СКС [77]. Наибольшее число лиц с СКС имели инсульт или заболевания сердца в анамнезе. Пропорция пациентов с СКС среди респондентов 45-64 лет была в 3,4 раза выше у лиц, перенесших инсульт и в 2,8 раз выше у лиц, имеющих заболевания сердца. Пропорция пациентов с СКС среди респондентов в возрасте ≥ 65 лет была в 2,1 раз выше у лиц, перенесших инсульт, и в 1,8 раз выше у лиц, имеющих заболевания сердца. При этом в исследовании начальных форм когнитивного снижения у пациентов, перенесших инсульт, было статистически значимо взаимосвязано с острыми лакунарными инфарктами в области базальных ганглиев [77]. В другой аналогичной работе (302 008 респондентов в возрасте ≥ 45 лет) сравнивалось влияние различных факторов (курение, высокий уровень холестерина, наличие АГ и др.) на риск развития СКС и сердечно-сосудистых заболеваний [272]. Авторы выявили, что на высокий популяционный риск развития когнитивного снижения влияли курение и малоподвижный образ жизни, а наличие АГ являлось фактором риска только среди участников, имеющих сердечно-сосудистые заболевания. Наличие АГ увеличивает риск развития когнитивного

снижения у молодых лиц (18-39 лет) с низким уровнем образования в 4,1 раза [67]. В когортном исследовании 6,327 участников в возрасте 50 лет и старше было выявлено, что лица с субъективными жалобами на нарушение памяти, высоким уровнем артериального давления и наличием депрессии имели высокий риск развития когнитивных нарушений в дальнейшем [272]. В другой работе (280 участников с СКС, средний возраст $78,3 \pm 6,3$ лет, 78,6% страдали АГ) риск прогрессирования когнитивного снижения у пациентов с эпизодами снижения среднесуточного систолического АД < 100 мм рт. ст. возрастал в 11 раз [91].

Необходимы дальнейшие исследования, посвященные этому вопросу с более широкими и всесторонними оценками, поскольку в большинстве исследований изучаются факторы риска развития БА и практически отсутствуют исследования связи факторов риска с самыми начальными формами когнитивного снижения, нет исследований, посвященных определению наиболее значимых факторов, которые могут оказать существенное влияние на риск развития когнитивных нарушений в будущем.

1.6. Нейровизуализационные изменения при доумеренном когнитивном снижении

Нейровизуализационные изменения, связанные с когнитивной дисфункцией, включают как анатомические, так и функциональные, например, уменьшение объема структур головного мозга, важных для формирования памяти, таких как гиппокамп; аномальный метаболизм глюкозы в областях мозга, связанных с обеспечением функции памяти; и изменения активации этих зон головного мозга при выполнении когнитивных задач [68, 93].

Некоторые изменения головного мозга, связанные с деменцией, также были обнаружены и при начальных формах когнитивного снижения [186, 208]. В частности, по данным некоторых исследований субъективные нарушения памяти ассоциируются с уменьшением объема гиппокампа и энторинальной коры [161, 126, 227, 295], атрофией коры головного мозга в зонах лобно-височных областей

[269], поражением белого вещества головного мозга в височных отделах и в подкорковых отделах теменно-затылочной области [293], изменения метаболизма глюкозы в теменно-височных областях, особенно медиальной области височной доли, включающей гиппокампальные и парагиппокампальные структуры, а также области предклинья [269], уменьшением активации преимущественно правого гиппокампа во время когнитивного теста на нагрузку эпизодической памяти [194].

Было обнаружено, что активация различных отделов головного мозга (сниженная активация коры в медиальной зоне левой височной доли, в зрительных буграх с двух сторон, задней поясной извилины и хвостатого ядра) схожи у пациентов с СКС и УКР [255], а также у пациентов с СКС и БА [153, 163]. Однако в австралийском исследовании не было выявлено различий в объемах гиппокампа или миндалин у пациентов с СКС и здоровых испытуемых [204]. В кросс-секционном исследовании RUN DMC (Radboud University Nijmegen Diffusion tensor and Magnetic resonance imaging Cohort) [311], включавшем 503 пациента с болезнью малых сосудов головного мозга, СКС было ассоциировано с наличием церебральных микрокровоизлияний в независимости от наличия очагового поражения белого вещества головного мозга и/или лакунарных инфарктов. Аналогичные результаты получены и у пациентов с артериальной гипертензией и СКС [306]. При использовании диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии у пациентов с СКС, по сравнению с лицами без СКС, отмечено снижение микроструктурной целостности в кортикоспинальном тракте, верхнем и нижнем продольном пучке, гиппокампе, мозолистом теле [273], области медиальной височной доли [218]. В исследовании X. Li и соавт. [184] СКС было ассоциировано с уменьшением фракционной анизотропии в колоне и валике мозолистого тела, лучистом венце, верхнем продольном пучке по сравнению с лицами без СКС. Однако статистически значимых различий при сравнении с пациентами с УКР получено не было. Противоположные результаты были получены в другой работе [177]: у лиц с СКС значения фракционной анизотропии в области медиальной височной доли были статистически значимо выше, чем у пациентов с УКР и БА, но не отличались от группы контроля.

Таким образом, в большинстве исследований подтверждается связь начальных форм когнитивного снижения с изменениями головного мозга, но характеристики этих изменений в разных исследованиях отличаются и в ряде случаев противоречивы. Описанные различия в оценке структурных изменений при ДУКС могут быть связаны, по нашему мнению, с неодинаковыми критериями ДУКС, в том числе с расширенным толкованием этого состояния. В этой связи необходимо дальнейшее изучение нейровизуализационных изменений у пациентов с ДУКС, в том числе и в зависимости от различных факторов риска развития начальных форм когнитивного снижения.

1.7. Методы коррекции доумеренного когнитивного снижения

В настоящее время фокус научных и клинических исследований смещается к раннему выявлению лиц с когнитивными жалобами, которые, возможно, находятся на доклинической стадии заболевания, и проведению профилактических мероприятий для предотвращения развития выраженной клинической симптоматики [4, 150, 198, 321]. Фармакологические методы лечения являются актуальными для людей с уже выраженным снижением когнитивных функций, включая УКР и деменцию. Кроме того, существующие медикаменты часто имеют значительные побочные эффекты, а в некоторых случаях могут быть противопоказаны лицам с определенными сопутствующими заболеваниями. Нефармакологические методы коррекции (НфМК) могут быть альтернативой для людей с начальными формами когнитивного снижения [25]. Можно предположить, что их разработка и внедрение, вероятно, будет менее затратной процедурой, чем фармакологические препараты, а число побочных эффектов будет минимально [89].

Учитывая неоднородность этиологии и проявления ДУКС, сложно выделить целевое фармакологическое направление, особенно если у людей минимальные манифестные клинические симптомы, поэтому основное значение придается НфМК и профилактическим мероприятиям. Возможно, очень важным является тот

факт, что у лиц с ДУКС, имеющих относительно сохранные когнитивные функции, более эффективен когнитивный резерв [291]. Y. Stern [292] охарактеризовал когнитивный резерв как способность головного мозга оптимизировать или максимально увеличивать свою производительность за счет дифференцированного набора нейрональных связей, что, возможно, приводит к использованию альтернативных когнитивных стратегий. Поскольку нейрональные реакции в головном мозге, связанные с когнитивным резервом, являются нормальным ответом на усложнение когнитивной задачи, это определение предполагает, что когнитивный резерв имеется как у здоровых людей, так и в условиях патологии мозга и выражается в активизации нейрональных связей мозга. По сути, человек с более эффективной деятельностью нейрональных связей головного мозга или образованием альтернативных нейрональных связей в головном мозге может иметь больший когнитивный резерв [14]. Понятие «когнитивный резерв», наиболее широко применяемое при деменции, часто используется для объяснения механизмов устойчивости к патологическим изменениям. Поэтому важной задачей при ведении пациентов с начальными формами когнитивного снижения является увеличение когнитивного резерва пациентов, чему способствует когнитивный тренинг.

1.7.1. Когнитивный тренинг

Независимо от конкретной этиологии когнитивного снижения раннее проведение НфМК может быть эффективно [323]. У пациентов с БА на доклинической стадии такие вмешательства могут замедлить или отсрочить начало патологического снижения когнитивных функций. Данные исследований указывают, что нейропластичность головного мозга увеличивается при когнитивном тренинге, независимо от возраста, предполагая, что определенные НфМК могут оказать положительное влияние на функции головного мозга [74, 135, 158].

На ранней стадии когнитивной дисфункции у пациентов отмечается сохранный когнитивный статус, что может быть использовано либо для интенсивных когнитивных занятий, с целью активизации определенных когнитивных процессов, таких как внимание, или для компенсации минимального дефицита таких функций, как память [285].

В случае, когда когнитивное снижение обусловлено проблемами настроения и физического здоровья, ранняя комбинированная коррекция этих нарушений может привести к одновременному улучшению когнитивного статуса, психологического здоровья в дополнение к возможному снижению риска будущего снижения когнитивных функций [189]. Metternich В. с соавт. провели метаанализ четырнадцати рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) НфМК для лиц с субъективными жалобами на память [202]. Выявлено, что когнитивно-поведенческая терапия уменьшает жалобы на память, о которых сообщалось, в то время как тренировка памяти объективно улучшает функцию памяти. В систематический метанализ коллектива авторов [284] было включено 9 обзоров, анализ был ограничен общей оценкой влияния НфМК на когнитивные функции. Выборка в разных исследованиях включала пациентов в возрастном диапазоне от 64,90 до 77,41 лет. Отмечается, что исследования более низкого качества часто показывали более выраженную эффективность по сравнению с исследованиями более высокого качества, что указывает на переоценку эффективности применяемых методов коррекции.

Мета-анализы выявили влияние всех НфМК на когнитивные результаты у пациентов с начальными формами когнитивного снижения в возрасте 55 лет и старше, что свидетельствует об эффективности этих методов в отношении когнитивных функций. Совокупность всех НфМК продемонстрировала менее выраженную клиническую эффективность по сравнению с анализом отдельных методов коррекции, что свидетельствует о важности подбора схемы тренинга и учета предполагаемого механизма действия используемых методик [138].

Большинство исследований включали только кратковременную оценку НфМК, следовательно, долгосрочный эффект НфМК остается неизвестным. В двух

лонгитудинальных исследованиях [180, 305] в течение 18 и 6 месяцев соответственно улучшение познавательных способностей после НфМК с течением времени сохранялось. Исследователи полагают, что изучение НфМК при начальных формах когнитивного снижения должно быть продолжительным (1 год или дольше) по нескольким причинам – развитие нейропластичности при когнитивной тренировке может возникать отсроченно [158], пациенты с ДУКС являются функционально независимыми, а их показатели нейропсихологических тестов находятся в пределах нормальных, поэтому положительный эффект НфМК может наблюдаться только спустя месяцы или даже годы. Эти гипотезы иллюстрируются результатами исследования ACTIVE, крупномасштабного многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) когнитивного тренинга здоровых пожилых людей [244, 246]. Когнитивные тренинги в этом РКИ были сосредоточены на тренировке функции памяти, мышления и скорости обработки данных, потому что предыдущие исследования показали, что эти когнитивные функции наиболее уязвимы с возрастом и тесно связаны с повседневной деятельностью. В исследовании ACTIVE было показано, что 10-14 недель организованного когнитивного обучения, проводимого для пожилых людей, привело к значительным улучшениям когнитивных способностей и лучшему сохранению функционального статуса 10 лет спустя по сравнению с людьми, которые не посещали тренинги. Положительный эффект сохранялся как минимум 5 лет для функции памяти и до 10 лет для функции мышления и скорости обработки информации. Исследование ACTIVE было первым многопрофильным клиническим исследованием, в котором изучалось влияние когнитивных тренировок на когнитивные способности и повседневную деятельность в течение 10 лет и показало, что когнитивная тренировка благотворно влияет на когнитивные и функциональные способности.

Еще одним примером является исследование FINGER - крупномасштабное РКИ, включавшее исследование влияния комплекса диеты, физической нагрузки и когнитивных тренировок у пожилых людей с сосудистыми факторами риска [214]. Предварительные результаты этого исследования предполагают положительное

влияние НфМК на познавательную способность лиц из группы риска. Подобные мероприятия потенциально могут отсрочить начало когнитивного снижения и, возможно, деменции. Американские исследователи показали, что, если можно было бы отсрочить начало функциональных нарушений даже на 6 лет, число людей с деменцией к 2050 году, было бы сокращено на 38 процентов [282], что имело бы большое значение для общественного здравоохранения.

Использование когнитивного тренинга при ведении пациентов с когнитивной дисфункцией входит в стандарты лечения. Ряд исследований (преимущественно в отношении УКР и легкой деменции) показали эффективность когнитивного тренинга, вместе с тем отмечается, что не существует стандартного протокола ведения когнитивного тренинга. В настоящее время в Европе и США когнитивный тренинг проводится в большинстве случаев с помощью специальных компьютерных программ [147]. В России в виду недостаточной компьютерной грамотности пожилого контингента занятия по когнитивному тренингу проводятся со специалистами в группах или индивидуально с обязательным привлечением родственников или ухаживающих лиц. В нашей стране также не существует стандартного протокола проведения когнитивного тренинга. Более того, возможности наших пациентов в получении помощи по когнитивному тренингу крайне ограничены.

Важной составляющей комплексного лечения когнитивных нарушений является тесное взаимодействие врача, пациента, его семьи, психологов и социальных работников, что обеспечивает более высокую приверженность к терапии и как следствие – большую ее эффективность. Предоставление НфМК как части профилактической помощи может дать людям возможность предпринять активные шаги в поддержку их собственного когнитивного и эмоционального благополучия вместо того, чтобы ждать, пока появятся выраженные клинические симптомы. Кроме того, НфМК отличаются минимальными затратами на техническое обслуживание по сравнению с фармакологическими средствами, которые требуют постоянного мониторинга и, следовательно, постоянных затрат на пациента, лиц, осуществляющих уход, и системы здравоохранения [236].

Поэтому эти исследования имеют экономическое значение как экономически эффективные методы лечения для быстро растущего сегмента населения, которому может потребоваться помощь.

1.7.2. Физическая активность и социализация

Все профилактические стратегии можно разделить на две группы: первое направление связано с образом жизни, а второе - с соблюдением диеты и приемом биологически активных пищевых добавок [157]. Стратегии образа жизни включают физическую активность, коррекцию психологических проблем и социализацию как профилактические факторы развития деменции (Рисунок 1) [200].



Рисунок 1 - Нефармакологическое лечение доумеренного когнитивного снижения [200]

Большое значение имеет образ жизни пациента, где необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на поддержание физической активности (физкультура, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т.д.), социальных контактов (посещение социальных мероприятий, встречи с друзьями), вопросах питания (предпочтение отдается низкокалорийному питанию, средиземноморской диете) и активной умственной деятельности, которая

как считается, приводит к формированию дополнительных нейрональных связей, что в свою очередь обеспечивает большие возможности компенсации и более позднее и медленное развитие когнитивных нарушений [123, 124, 231].

Стимуляция познавательной деятельности связана с увеличением плотности нейронов в головном мозге, что обеспечивает мозговой резерв и пластичность [22, 88]. Социализация важна для умственного и физического развития человека, а ее отсутствие вызывает одиночество, связанное с различными заболеваниями, такими как депрессия, злоупотребление алкоголем, ожирение, диабет, гипертония, БА, что сопровождается прогрессированием когнитивного дефицита [129, 209].

По данным когортного исследования физическая активность, а именно аэробные упражнения, была связана с уменьшением риска развития БА [205, 219]. В исследованиях на животных было показано, что физические упражнения усиливают нейрогенез в гиппокампах [287]. Эффективность физических упражнений объяснялась высвобождением нейротрофических факторов, таких как инсулиноподобный фактор роста, фактор роста нервов и сосудистый фактор роста, что в свою очередь стимулирует нейрогенез и синаптическую нейронную пластичность посредством уменьшения свободных радикалов в гиппокампе [221]. Поэтому рекомендации по коррекции образа жизни, разъяснение пациентам важности этого профилактического мероприятия имеют большое значение при ведении пациентов с начальными формами когнитивного снижения.

По мере того, как ДУКС становятся все более широко распространенным явлением, данные на эту тему накапливаются, становится возможным получить более детальное понимание того, какие методы коррекции для каких людей подходят при определенных обстоятельствах, так что НфМК могут быть подобраны индивидуально с целью максимальной эффективности. ДУКС является многофакторным состоянием, и комбинация двух или более нефармакологических методов для профилактики развития когнитивной дисфункции важна в дополнение к фармакологическим методам лечения (в частности факторов риска). ДУКС следует диагностировать как можно раньше, чтобы вовремя скорректировать факторы риска, а у пожилых людей профилактический эффект возрастает при

комбинации двух или более нефармакологических методов. Кроме того, в отличие от лекарств, которые должны назначать врачи, НфМК, будучи стандартизированными, могут быть реализованы различными медицинскими работниками, которые имеют соответствующую подготовку и опыт (например, логопеды или специалисты по трудотерапии, а также клинические психологи).

1.8. Заключение

Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что нет консенсуса между исследователями в вопросах диагностики начальных форм когнитивного снижения, специалистами не разработан стандартный протокол и не определены методы диагностики ДУКС, недостаточно изучены возрастные особенности начальных форм когнитивного снижения, нет четкого понимания гендерных различий и взаимосвязи когнитивного снижения с эмоционально-аффективными расстройствами.

В большинстве исследований подтверждается связь начальных форм когнитивного снижения с изменениями головного мозга, но характеристики этих изменений в разных исследованиях отличаются и в ряде случаев противоречивы. В этой связи необходимо дальнейшее изучение нейровизуализационных изменений у пациентов с ДУКС, в том числе и в зависимости от различных факторов риска развития начальных форм когнитивного снижения.

При анализе литературных источников практически отсутствуют исследования связи факторов риска с самыми начальными формами когнитивного снижения, нет исследований, посвященных определению наиболее значимых факторов, которые могут оказать существенное влияние на риск нарастания когнитивного дефицита в будущем, в России исследования динамики когнитивных функций при наличии когнитивных жалоб не проводилось, поэтому представляется необходимым дальнейшее исследование в этом направлении. Решению этих задач и посвящены следующие главы диссертации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

пациентов с доумеренным когнитивным снижением

Критерии включения в исследование:

1. Возраст (45-95 лет 1 часть, 45-75 лет 2 часть);
2. Наличие жалоб на когнитивные нарушения (нарушения памяти, внимания и т.д.);
3. Отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал: краткой шкалы оценки психического статуса; шкалы оценки лобной дисфункции;
4. Отсутствие каких-либо объективных нарушений или трудностей повседневного функционирования;
5. При расширенном нейропсихологическом исследовании выявляются\не выявляются легкие изменения по ряду тестов, не выходящие за пределы отличий больше чем на 1,5 сигмы от нормальных показателей;
6. Отсутствие приема препаратов с психотропным действием;
7. Симптомы депрессии или тревоги легкой\умеренной степени выраженности не считаются критериями исключения.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Наличие тяжелых соматических заболеваний;
2. Когнитивные расстройства, соответствующие критериям умеренных когнитивных нарушений или деменции;
3. Несоответствие возрастным критериям включения в исследование;
4. Прием психотропных препаратов.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ от участия в программе;
2. Некомплаентность пациента;

3. Нарушение пациентом процедур протокола исследования и / или режима лечебного учреждения;

4. Решение врача для пользы пациента о прекращении участия в исследовании (развитие или обострение серьёзных соматических и\или неврологических заболеваний);

5. Необходимость приема или прием каких-либо лекарственных препаратов, которые могут повлиять на изучаемые параметры.

2.1.1. Дизайн исследования. Часть 1

Дизайн исследования Части 1 представлен на Рисунке 2.



Рисунок 2 - Схема дизайна исследования. Часть 1

2.1.2. Дизайн исследования. Часть 2

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01112 мк «Исследование роли возрастных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных факторов в развитии субъективного и легкого когнитивного снижения в среднем и пожилом возрасте на основе аппаратно-программного комплекса с использованием методов и алгоритмов искусственного интеллекта. Дизайн 2 части исследования представлен на Рисунке 3.



Рисунок 3 - Схема дизайна исследования Часть 2

2.2. Клиническая характеристика обследованных больных

Настоящее исследование выполнено на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор В.А.Парфенов).

Обследование больных осуществлялось в период с 2006 по 2022 г.г. как в условиях стационара, так и амбулаторно – в лечебно-диагностическом отделении, функционирующим на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (Университетская клиническая больница №3).

2.2.1. Клиническая характеристика обследованных больных. Часть 1

Первая часть исследования включала 602 пациента (178 мужчин и 424 женщины) в возрасте от 45 до 87 лет, средний возраст $63,24 \pm 11,22$ года, набранных в рамках специализированного амбулаторного приема Клиники нервных болезней. Из анализа были исключены данные пациентов с психиатрическими заболеваниями. Показатели сравнивались с данными 104 здоровыми людьми (33 мужчин и 71 женщины, средний возраст $64,23 \pm 8,14$ года), не предъявлявших жалоб на нарушение памяти и не имевших отклонений при клинико-психологическом исследовании.

На основании жалоб и клинико-психологического исследования больные были разделены на 2 группы: СКС и ЛКС.

В группу СКС были включены пациенты, предъявлявшие жалобы на нарушение памяти, но при исследовании которых не было обнаружено отклонений от показателей контрольной группы. Все пациенты соответствовали критериям СКС, предложенной Международной группой исследователей [159].

В группу ЛКС включены пациенты, которые также активно предъявляли жалобы на нарушение памяти, а при клинико-психологическом исследовании

имели отклонения от нормы в отдельных нейропсихологических тестах, не достигающие отличий от нормальных гендерных, возрастных показателей больше, чем на 1,5 сигмы и отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, краткой шкалы оценки психического статуса, шкалы оценки лобной дисфункции, отсутствие каких-либо объективных нарушений повседневного функционирования.

Возрастные, гендерные и клинические характеристики обследованных пациентов с домеренным когнитивным снижением приведены в Таблице 2.

Таблица 2 - Возрастные, гендерные характеристики пациентов с домеренным когнитивным снижением и контрольной группы

| Показатель | Домеренное когнитивное снижение | Контрольная группа |
|---|--|--|
| Число наблюдений | 602 | 104 |
| <u>Пол:</u> | | |
| Мужчины | 178 (29,6%) | 33 (31,7%) |
| Женщины | 424 (70,4%) | 71 (68,3%) |
| <u>Возраст:</u> | | |
| 45- 59 лет | 63,24 ± 11,22 лет 50,7±8,20 лет 201 (33,4%) | 64,23±8,14 55,11±2,96 66,95±3,83 |
| 60-74 года | 66,98±4,12 лет 309 (51,3%) | 77,92±3,37 |
| 75 лет и старше | 77,8±2,75 лет 92 (15,3%) | |
| <u>Образование:</u> | | |
| Среднее | 78 (13%) | 5 (4,8%) |
| Неоконченное высшее | 79 (13%) | 16 (15,2%) |
| Высшее | 445 (74%) | 83 (79%) |
| Эмоциональные нарушения- (депрессивное, тревожное расстройство) | 124 (20,6%) | - |
| Хроническое нарушение мозгового кровообращения | 446 (74,1%) | - |
| Субъективные когнитивные жалобы | 32 (5, 3%) | - |

В группу «Эмоциональные нарушения» вошли пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами, которые диагностировались клинически и на основе тестирования при помощи опросников – шкала депрессии Бэка (Приложение Л) и шкала тревожности Спилбергера (Приложение М). Депрессия диагностировалась у пациентов, которые набирали более 10 баллов по шкале Бэка [59]: 10-15 баллов-мягкая степень депрессии, 20-29 баллов -умеренно-сильная степень депрессии, 16-19 баллов -мягкая-умеренная степень депрессии, 30-63 баллов -сильная степень депрессии. Оценивалась степень реактивной и личностной тревожности. Тревожность диагностировалась у пациентов, которые набирали более 30 баллов по шкале Спилбергера: <30 баллов-низкая тревожность, 31-45 баллов -средняя тревожность, >46 баллов - высокая тревожность. В исследование включались пациенты только с легкой или умеренной депрессией 10-19 баллов и низкой или средней тревожностью менее 45 баллов.

Диагноз «Хроническое нарушение мозгового кровообращения» ставился на основании критериев [30], которые включают:

- 1) наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга;
- 2) наличие признаков хронической церебральной дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных);
- 3) наличие причинно-следственной связи между 1 и 2-м пунктом – связь нарушений гемодинамики с развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики;
- 4) клинические и параклинические признаки сосудистой мозговой недостаточности.

В группу «Субъективные когнитивные жалобы» вошли пациенты, предъявлявшие жалобы когнитивного характера, не имеющие сосудистых факторов риска, признаков цереброваскулярного заболевания и эмоционально-аффективных расстройств, а также не имеющие критериев исключения.

Данные анамнеза пациентов по наследственности, сердечно-сосудистым факторам риска представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Анамнестические данные пациентов с доумеренным когнитивным снижением

| Показатель | Пациенты с доумеренным когнитивным снижением |
|---|---|
| Наследственность по когнитивным нарушениям: есть нет | 109 (18%) 493 (82%) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе: есть нет | 24 (4%) 578 (96%) |
| Тяжесть сердечных нарушений: Отсутствуют Компенсированы Частично компенсированы | 431 (71,5%) 128 (21,3%) 43 (7,2%) |
| Сахарный диабет: Отсутствует Компенсированный диетой Компенсированный на препаратах | 536 (89%) 22 (3,7%) 44 (7,3%) |
| Артериальная гипертензия: Отсутствует Компенсированная, без терапии Компенсированная на препаратах | 197 (32,7%) 75 (12,5%) 330 (54,8%) |
| Инсульт в анамнезе: Нет- Однократный с полным восстановлением- Более одного с полным восстановлением- С неполным восстановлением- | 558 (92,7%) 30 (5%) 4 (0,6%) 10 (1,7%) |

Характеристика возрастных, гендерных и клинических характеристик групп пациентов с СКС, ЛКС и группы контроля представлена в Таблице 4.

Таблица 4 - Возрастные, гендерные и клинические характеристики групп пациентов и контрольной группы

| Показатель | Субъективное когнитивное снижение | Легкое когнитивное снижение | Контрольная группа |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Число наблюдений | 173 (29%) | 429 (71%) | 104 |
| Пол Мужчины женщины | 49 (28,3%) 124 (71,7%) | 129 (30,1%) 300 (69,9%) | 33 (31,7%) 71 (68,3%) |

Продолжение Таблицы 4

| | | | |
|---|-------------------|--------------------|------------|
| Возраст средний | 58,15±12,30*# | 65,23±9,98 | 64,23±8,14 |
| 45-59 лет | 48,31±8,24 (n=89) | 53,20±6,19 (n=112) | 55,11±2,96 |
| 60-74 года | 66,72±4,37 (n=72) | 67,53±3,94 (n=237) | 66,95±3,83 |
| 75 лет и старше | 77,3±1,93 (n=12) | 78,14±3,04 (n=80) | 77,92±3,37 |
| Образование | | | |
| Среднее | 10 (5,8%) | 56 (13 %) | 5 (4,8%) |
| Неоконченное | 19 (11%) | 60 (14 %) | 16 (15,2%) |
| высшее | 144 (83,2%) | 313 (73 %) | 83 (79%) |
| Высшее | | | |
| Эмоциональные нарушения | 75 (43,4%) | 48 (11,2%) | - |
| Хроническое нарушение мозгового кровообращения | 65 (37,6%) | 380 (88,6%) | |
| Субъективные когнитивные жалобы | 33 (19%) | 1 (0,2%) | |
| Примечание | | | |
| 1* - статистическая достоверность различий пациентов от группы контроля (p≤ 0,05) | | | |
| 2 #- статистическая достоверность различий между группами СКС и ЛКС (p≤ 0,05) | | | |

Средний возраст пациентов с СКС был достоверно ниже по сравнению с пациентами с ЛКС и группой контроля, поэтому при дальнейшем анализе проведена коррекция групп для нивелирования возрастного фактора.

Данные анамнеза пациентов с СКС и ЛКС по наследственности, сердечно-сосудистым факторам риска представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Данные пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением по наследственности и сердечно-сосудистым факторам риска

| Показатель | Субъективное когнитивное снижение | Легкое когнитивное снижение | P |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|-------|
| Наследственность по когнитивным нарушениям: Есть | 32 (18,5%) | 77 (17,9%) | 0,281 |
| Нет | 141 (81,5%) | 352 (82,1%) | |

Продолжение Таблицы 5

| | | | |
|---------------------------------------|-------------|-------------|--------|
| Инфаркт миокарда | | | |
| Есть | 4 (2%) | 21 (4,9%) | 0,003 |
| Нет | 169 (98%) | 408 (95,1%) | |
| Сердечные нарушения: | | | |
| Отсутствуют | 143 (82,7%) | 288 (67,1%) | 0,0001 |
| Компенсированы | 26 (15%) | 102 (23,8%) | |
| Частично компенсированы | 4 (2,3%) | 39 (9,1%) | |
| Сахарный диабет: | | | |
| Отсутствует | 161 (93%) | 375 (87,4%) | 0,0001 |
| Компенсированный диетой | 6 (3,4%) | 16 (3,7%) | |
| Компенсированный на препаратах | 6 (3,6%) | 38 (8,9%) | |
| Артериальная гипертензия: | | | |
| Отсутствует | 85 (49%) | 112 (26%) | 0,005 |
| Компенсированная без препаратов | 22 (12,8%) | 53 (13%) | |
| Компенсированная на препаратах | 66 (38,2%) | 264 (61%) | |
| Инсульт в анамнезе: | | | |
| Нет | 165 (95,4%) | 393 (91,6%) | 0,008 |
| Однократный с полным восстановлением | 7 (4%) | 23 (5,4%) | |
| Более одного с полным восстановлением | - | 4 (1%) | |
| | 1 (0,6%) | 9 (2%) | |

2.2.2. Клиническая характеристика обследованных больных. Часть 2

Вторая часть исследования включала 283 пациента с ДУКС (средний возраст $59,37 \pm 6,03$ лет), из них 182 пациента с сердечно-сосудистыми факторами риска (ССФР) - 132 женщины, 50 мужчин (средний возраст $59,32 \pm 5,41$ лет), 101 пациент без ССФР - 77 женщин, 24 мужчины (средний возраст $59,45 \pm 7,04$ лет) и 77 лиц контрольной группы - 55 женщин, 22 мужчины (средний возраст $60,55 \pm 5,65$ лет), не предъявлявших жалоб на ухудшение когнитивных функций.

Характеристика возрастных, гендерных и клинических характеристик групп пациентов с СКС, ЛКС и группы контроля представлена в Таблице 6.

Таблица 6 - Возрастные, гендерные и клинические характеристики групп пациентов и контрольной группы

| Показатель | Субъективное когнитивное снижение | Легкое когнитивное снижение | Контрольная группа |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Число наблюдений | 90 (25 %) | 193 (71%) | 77 |
| Пол | | | |
| Мужчины | 25 (28%) | 49 (25%) | 22 (29%) |
| женщины | 65 (72%) | 144 (75%) | 55 (71%) |
| Возраст, лет | 59,14 ± 7,15 | 59,48±5,45 | 60,55±5,65 |
| Наличие ССФР ¹ | | | - |
| Нет | 68 (76%) | 33 (17%) | |
| есть | 22 (24%) | 160 (83%) | |
| Образование | | | |
| Среднее | 5 (5%) | 26 (14 %) | - |
| Неоконченное высшее | 4 (4%) | 33 (17 %) | |
| Высшее | 76 (86%) | 129 (67 %) | |
| Ученая степень | 5 (5%) | 5 (2%) | |
| Эмоциональные нарушения | 49 (54%) | 33 (17%) | - |
| Хроническое нарушение мозгового кровообращения | 22 (24%) | 160 (83%) | |
| Субъективные когнитивные жалобы | 19 (22%) | - | |
| Примечание | | | |
| 1 ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска | | | |

По возрасту, гендерному соотношению и уровню образования группы пациентов и контрольная группа достоверно не различались. В группе пациентов с ССФР артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у 180 человек, сердечная недостаточность у 55 человек, сахарный диабет у 33 человек, наличие инсульта в анамнезе у 15 человек, наличие инфаркта миокарда в анамнезе у 7 человек.

В группу «Эмоциональные нарушения» вошли пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами аналогично описанию части 1 (2.1.1.).

Диагноз «Хроническое нарушение мозгового кровообращения» ставился на основании критериев, аналогичных части 1 (2.1.1.)

В группу «Субъективные когнитивные жалобы» вошли пациенты, предъявлявшие жалобы когнитивного характера, не имеющие сосудистых факторов риска, признаков цереброваскулярного заболевания и эмоционально-аффективных расстройств, а также не имеющие критериев исключения, аналогично части 1.

Данные пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением по наследственности и сердечно-сосудистым факторам риска представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - Данные пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением по наследственности и сердечно-сосудистым факторам риска

| Показатель | Субъективное когнитивное снижение | Легкое когнитивное снижение | P |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|-------|
| Наследственность по когнитивным нарушениям: | | | 0,215 |
| Есть | 18 (20%) | 33 (17%) | |
| Нет | 72 (82%) | 160 (83%) | |
| Инфаркт миокарда в анамнезе: | | | 0,226 |
| Есть | 1 (1%) | 6 (3%) | |
| Нет | 89 (99%) | 187 (97%) | |
| Тяжесть сердечных нарушений: | | | 0,035 |
| Отсутствуют | 79 (88%) | 145 (75%) | |
| Компенсированы | 10 (11%) | 45 (23%) | |
| Частично компенсированы | 1 (1%) | 3 (2%) | |
| Сахарный диабет в анамнезе: | | | 0,020 |
| Отсутствует | 84 (93%) | 166 (86%) | |
| Компенсированный диетой | 5 (6%) | 8 (4%) | |
| Компенсированный на препаратах | 1 (1%) | 19 (10%) | |

Продолжение Таблицы 7

| | | | |
|--|----------|-----------|-------|
| Артериальная гипертензия в анамнезе: | | | 0,007 |
| Отсутствует | 42 (47%) | 60 (30%) | |
| Компенсированная, препараты не принимает | 13 (14%) | 29 (15%) | |
| Компенсированная на препаратах | 35 (39%) | 104 (65%) | |
| Инсульты в анамнезе: | | | 0,015 |
| Нет | 88 (99%) | 174 (90%) | |
| Однократный с полным восстановлением | 1 (1%) | 13 (7%) | |
| С неполным восстановлением | - | 6 (3%) | |

2.3. Методы исследования

2.3.1. Методы исследования. Часть 1

Клинико-нейропсихологическое исследование

Всем пациентам проводили неврологическое, клинико-нейропсихологическое исследование с использованием следующих методик:

- Шкала Хачинского [Приложение А]
- Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) [Приложение Б],
- Шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД) [Приложение В],
- Тест на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения [Приложение Г],
- Исследование литеральных и категориальных ассоциаций [Приложение Д],
- Тест последовательного соединения цифр (часть А) и цифр и букв (часть В) [Приложение Е],
- Тест рисования часов [Приложение Ж],
- Бостонский тест называния [Приложение И]
- Тест повторения цифр в прямом и обратном порядке [Приложение К]

- Опросник оценки депрессии Бэка, (Beck Depression Inventory) (Beck A.T.с соавт., 1996) [Приложение Л]
- Шкала оценки тревоги Спилбергера (Spielberger C. D., 1983) [Приложение М]

2.3.2. Методы исследования. Часть 2

Клинико-нейропсихологическое исследование

Всем пациентам проводили неврологическое, клинико-нейропсихологическое исследование с использованием следующих методик:

- Опросник для самодиагностики когнитивного расстройства Макнера и Кана [Приложение Н]
- Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) [Приложение Б],
- Шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД) [Приложение В],
- Тест на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения [Приложение Г],
- Исследование литеральных и категориальных ассоциаций [Приложение Д],
- Тест последовательного соединения цифр (часть А) и цифр и букв (часть В) [Приложение Е],
- Тест рисования часов [Приложение Ж],
- Тест повторения цифр в прямом и обратном порядке [Приложение К]
- Оценка зрительной памяти по тесту Бентона [Приложение П]
- Тест символично-цифрового кодирования [Приложение Р]
- Тест Мюнстерберга на внимание [Приложение С]
- Опросник оценки депрессии Бэка [Приложение Л]
- Шкала оценки тревоги Спилбергера [Приложение М]

Инструментальное обследование пациентов

Дуплексное ультразвуковое исследование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий

Все пациенты предоставляли результаты дуплексного ультразвукового исследования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий, которое выполнялось до включения в исследование. Оценивали наличие атеросклеротических изменений и, в случае их наличия, процент стеноза соответствующей артерии.

Электрокардиография

Все пациенты предоставляли электрокардиограммы в стандартных отведениях. Оценивали правильность, частоту сердечного ритма, признаки гипертрофии различных отделов, проводящей системы сердца, изменение параметров предсердного и желудочкового комплексов.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)¹

«СМАД проводили в течение 24-х часов с использованием АД-монитора БиПиЛаб Н ВР2005-01.04.00.2540. Дневные и ночные часы определяли по записи периодов сна и бодрствования в дневниках пациентов. Нормальным считали значение среднесуточного АД менее 130/80 мм рт.ст., среднедневного АД (АД в период бодрствования) менее 135/85 мм рт.ст. и средненочного АД (АД в период сна) менее 120/70 мм рт.ст. Анализировали следующие показатели: усредненные показатели САД, ДАД, ПАД, ЧСС за 24 часа, за периоды бодрствования и сна; вариабельность САД и ДАД за периоды бодрствования и сна, а также в целом за 24 часа – среднеквадратическое отклонение (SD) отдельных значений АД от среднего

¹- Исследование проводилось Т.М.Остроумовой

значения за день и ночь; величину (разница между максимальным и минимальным значением АД в утренние часы) и скорость утреннего подъема (отношение величины утреннего подъема АД ко времени, за которое происходит утренний подъем) САД и ДАД; степень ночного снижения САД и ДАД – разница между среднедневными и средненочными показателями АД, выраженная в % к среднедневным показателям. Нормальные значения величины утреннего подъема для САД и для ДАД - не более 56 мм рт.ст. и не более 36 мм рт.ст., скорость утреннего подъема АД – для САД до 10 мм рт.ст./час, для ДАД – до 6 мм рт.ст. Для нормального циркадного ритма АД степень ночного снижения АД равна 10-20%. В соответствии со степенью снижения АД в период сна выделяют следующие типы суточных кривых АД: диппер (dippers) - снижение САД и ДАД на 10-20% в период сна по сравнению с периодом бодрствования, нон-диппер (non-dippers) - недостаточное снижение САД и/или ДАД (менее 10%) в период сна, овер-диппер (over-dippers) - чрезмерное снижение САД и/или ДАД в период сна (более 20%), найт-пикер (night-peakers) - повышение АД в период сна (САД и/или ДАД в период сна превышает САД/ДАД в период бодрствования, т.е. показатель ночного снижения АД имеет отрицательное значение)» [20].

Лабораторные исследования

Всем пациентам был проведен биохимический анализ крови: показателей липидного спектра (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды), уровень глюкозы и мочевой кислоты. Также все пациентам исследовалось содержание фолиевой кислоты, витамина В12, гомоцистеина и гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4) в крови. Забор крови производился утром натощак (период голодания перед забором крови составлял не менее 12 часов).

При анализе крови на АРОЕ Е4 анализировались возможные генотипы: Е2/Е2, Е2/Е3, Е3/Е3, Е3/Е4, Е2/Е4, Е4/Е4. Генотип АроЕ3/Е3 считается

нормальным, то есть не способствует повышению риска развития атеросклероза. Наличие аллеля ApoE2 значительно увеличивает риск развития гиперлипотеинемии (ГЛП), тип 3. Присутствие аллеля ApoE4 влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний. При наличии хотя бы одного аллеля ApoE4 возрастает вероятность развития атеросклероза. ApoE4 ассоциирован с развитием болезни Альцгеймера. При наличии двух копий E4 риск выше, чем при одной копии E4.

Магнитно-резонансная томография головного мозга²

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в импульсных последовательностях T1, T2, FLAIR, DWI, DTI, SWI, ASL. МРТ головного мозга проводилась на высокопольном МР-томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, «Siemens AG», Мюнхен, Германия, s/n 45837, с использованием 16-канальной катушки для исследования головы и шеи. МР-протокол включал в себя следующие импульсные последовательности: 3D MP RAGE (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo), Sagittal plane, TR 2300 ms, TE 2,41 ms, FA 80, TI 921 ms, FOV 275x275 mm, Matrix 320x320, Slice thickness 0,9 mm, Voxel size 0,9x0,9x0,9 mm³, Averages 1; T2 TSE (Turbo Spin-Echo), Sagittal/axial plane, TR 10000 ms, TE 100 ms, FA 1500, FOV 240x240 mm, Matrix 384x384, Slice thickness 2 mm, Pixel size 0,6x0,6 mm², Dist. factor 0,6 mm, Averages 2; T2 FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery), Axial plane, TR 9000 ms, TE 81 ms, FA 1500, TI 2500 ms, FOV 220x220 mm, Matrix 320x320, Slice thickness 4 mm, Voxel size 0,7x0,7 mm², Dist factor 1,2 49 mm, Averages 1; DTI EPI (Echo Planar Imaging) Axial plane, TR 3700 ms, TE 92 ms, b-value 0/1000 s/mm², Diff. Directions 30, FOV 220x220 mm, Matrix 128x128, Slice thickness 4 mm, Voxel size 1,7x1,7x4 mm³, Dist. factor 1,2 мм, Number of slices 25; 3D TOF (Time of flight), TR 21 ms, TE 3,43 ms, FA 180, FOV 200x181, Matrix 384x364, Slabs 4, Slices per slab 40, Slice thickness 0,5 mm, Dist. factor -0,1mm, Averages 1 [13].

² Исследование проводилось Е.М.Перепеловой, В.А.Перепеловым

Оценка данных диффузионно-тензорной визуализации (Diffusion tensor imaging (DTI))

Количественную оценку скалярных величин (FA, MD), вычисляемых из значений диффузионного градиента, в различных областях головного мозга (колени и валики мозолистого тела, белое вещество нижней лобной извилины, семиовальный центр, гиппокамп, энторинальная кора, островок, парагиппокампальное белое вещество, верхний продольный пучок, нижний продольный пучок, таламус, зрительная лучистость, поясная извилина, лучистый венец, чечевицеобразное ядро) проводили с использованием программного обеспечения для постпроцессорной обработки МР-данных - Olea Medical Sphere 3,0. Области интереса (Region of Interest, ROI) были выделены вручную, в соответствии с атласом головного мозга человека Kenichi Oishi и соавт., в котором были использованы совместно зарегистрированные T1-взвешенные изображения и цветовые карты фракционной анизотропии. Полученные изображения визуально оценивались на наличие артефактов, способных негативно повлиять на точность получаемых данных. При помощи встроенного программного инструмента была произведена «коррекция движения головы испытуемого». Размеры ROI были симметричны и варьировались от 1 до 4 мм² (в зависимости от величины исследуемого образования). Часть областей интереса (в колени и валике мозолистого тела) располагалась по средней линии, остальные ROI оценивались билатерально. Локализация интересующих анатомических структур производилась на цветовых картах FA [12, 20].

Анализ данных маркирования артериальных спинов (arterial spin labeling (ASL))

МР-протокол включал в себя 2D EPI (Echo Planar Imaging) PASL (Pulsed Arterial Spin Labelling) - импульсную последовательность с асимметричной маркировкой артериальных спинов в составе толстого инверсионного слаба,

располагающегося дистально по отношению к визуализируемым срезам (proximal inversion with a control for off-resonance effects, PICORE - scheme), TR 2500 ms, TE 12,0 ms, T1 700 ms, T1s 1600 ms, T12 1800 ms, FOV 256x256 мм, Matrix 64x64, Slice thickness 8 mm, Number of slices 9, Voxel size 4,0x4,0 mm², Averages 1, Number of slices 9, 91 measurements (tag and control) (91 пара измерений – контрольных и с маркировкой артериальных спинов)). Производилась визуальная оценка изображений на наличие 50 артефактов. Построение карт ASL-CBF и дальнейшая количественная оценка скорости мозгового кровотока (Cerebral blood flow, CBF) (мл/100г вещества головного мозга/мин) проводилась с использованием программного обеспечения для постпроцессорной обработки МР-данных Olea Medical Sphere 3,0. При помощи режима FUSION выполнялось наложение на анатомические изображения (3D MPRAGE) карт ASL-перфузии для более точной локализации интересующих областей. (приложение 9) ROI локализовались в кортикальных пластинках лобных долей и были выделены вручную. Размеры ROI были симметричны и оценивались билатерально [12,20].

2.4. Статистическая обработка

Результаты исследований заносили в индивидуальную формализованную карту пациента и в дальнейшем статистически обрабатывали с использованием стандартного пакета SPSS v.17. Для анализа значимых отличий между двумя выборками использовали непараметрический критерий Манна–Уитни; при сравнении нескольких (>2) групп – критерий Крускала–Уоллиса. Для анализа связи между различными численными признаками применяли корреляционный анализ Кендалла и Спирмена. Для выявления наиболее значимых переменных, дифференцирующих исследованные группы, использовали дискриминантный анализ. В целях подтверждения правильного выделения групп – кластерный анализ. При выявлении наиболее значимого фактора использовался регрессионный анализ и построение дерева решения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты исследования. Часть 1

3.1.1. Сравнение пациентов с доумеренным когнитивным снижением с контрольной группой

Поскольку имелись достоверные отличия в представленности разных возрастных подгрупп в группах пациентов и контрольной группы (Таблица 4 в главе «Материалы и методы»), в целях нивелирования влияния возрастного фактора дальнейший статистический анализ проводился в возрастных подгруппах 60-74 лет. При сравнении нейропсихологических показателей было выявлено, что группа пациентов с ДУКС статистически достоверно отличается от контрольной группы по большинству параметров (Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением и контрольной группы здоровых

| Показатели | Доумеренное когнитивное снижение | Контроль |
|-------------------------------|----------------------------------|------------|
| Литеральные ассоциации | 12,95±4,24**** | 15,29±3,05 |
| Категориальные ассоциации | 15,88±4,46* | 16,73±3,00 |
| КШОПС ¹ общий балл | 28,14±0,05** | 29,28±0,78 |
| КШОПС, ориентация время | 4,94±0,26 | 4,97±0,18 |
| КШОПС, ориентация место | 4,90±0,32 | 4,90±0,35 |
| КШОПС, повторение | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 |
| КШОПС, обратный счет | 4,84±0,42 | 4,87±0,34 |
| КШОПС, память | 2,37±0,75** | 2,65±0,60 |
| КШОПС, название | 2,00±0,04 | 2,00±0,00 |

Продолжение Таблицы 8

| | | |
|--|-----------------|--------------|
| КШОПС, фраза | 0,90±0,30 | 0,87±0,34 |
| КШОПС, команда | 2,95±0,26 | 2,98±0,13 |
| КШОПС, чтение | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 |
| КШОПС, предложение | 1,00±0,04 | 1,00±0,00 |
| КШОПС, рисунок | 0,94±0,35 | 0,97±0,18 |
| ШОЛД ² общий балл | 16,04±0,04* | 17,44±0,56 |
| ШОЛД - концептуализация | 2,88±0,36 | 2,81±0,45 |
| ШОЛД - беглость речи | 2,80±0,49* | 2,98±0,14 |
| ШОЛД - праксис | 2,27±0,82** | 2,65±0,67 |
| ШОЛД - простая реакция выбора | 2,94±0,25** | 3,00±0,00 |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | 2,76±0,48** | 2,90±0,31 |
| ШОЛД - хватательный рефлекс | 2,99±0,09* | 3,00±0,00 |
| Тест рисования часов | 9,17±1,34**** | 9,67±0,47 |
| ТМТ ³ часть А | 60,43±38,65**** | 48,68±10,09 |
| ТМТ ⁴ часть В | 136,81±50,25** | 145,69±26,90 |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | 7,76 ± 1,50**** | 9,36±1,66 |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | 3,80±1,42**** | 2,50±1,58 |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | 11,52±0,85**** | 11,86±0,41 |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | 7,79± 1,73** | 9,28± 1,30 |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | 3,75± 1,55** | 2,60± 1,30 |

Продолжение Таблицы 8

| | | |
|---|----------------|------------|
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | 11,59±0,98**** | 11,87±0,32 |
| Тест повторения цифр в прямом порядке | 6,16±1,27**** | 7,89±1,08 |
| Тест повторения цифр в обратном порядке | 4,06±1,21**** | 5,78±1,44 |
| Тест повторения цифр общий балл | 10,16±2,12**** | 13,67±2,35 |
| <p>Примечание</p> <p>¹-КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса</p> <p>²-ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции</p> <p>³- ТМТ часть А – тест последовательного соединения цифр</p> <p>⁴- ТМТ часть В – тест последовательного соединения цифр и букв</p> <p>⁵ Достоверность различий показаний здоровых испытуемых и пациентов с ДУКС: $p \leq 0,05^*$, $p \leq 0,01^{**}$, $p \leq 0,001^{***}$ - статистически достоверные различия между группами.</p> | | |

При сравнении групп пациентов с СКС, ЛКС и контрольной группы были выявлены статистически достоверные различия группы СКС от группы ЛКС и контрольной группы (Таблица 9).

Таблица 9 - Сравнение групп пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением с контрольной группой по анамнестическим и клинико-психологическим показателям

| Показатель | Субъективное когнитивное снижение | Легкое когнитивное снижение | Контрольная группа |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Число наблюдений | 66 | 155 | 57 |
| Пол | | | |
| Мужчины | 16 (24,2%) | 42 (27,1%) | 19 (33,3%) |
| Женщины | 50 (75,8%) | 113 (72,9%) | 38 (66,7%) |
| Возраст | 66,66±4,30 | 67,08±4,03 | 66,95±3,83 |

Продолжение Таблицы 9

| | | | |
|--|------------------------|---------------------------|------------|
| Образование | | | |
| Среднее | 2 (3%) | 18 (11,6%) | 5 (4,8%) |
| Неоконченное | 6 (9,1%) | 20 (12,9%) | 16 (15,2%) |
| высшее | | | |
| Высшее | 53 (80,3%) | 115 (73,5%) | 83 (79%) |
| Ученая степень | 4 (6,1%) | 2 (1,3%) | - |
| Шкала Хачинского | 3,28±2,52* | 4,08±2,06 | - |
| Литеральные ассоциации (число слов) | 14,78±4,47*** | 12,08±3,50 ^x | 15,56±3,00 |
| Категориальные ассоциации (число слов) | 17,56±4,11*** | 14,75±4,06 ^{xx} | 16,83±2,80 |
| КШОПС ¹ , общий балл | 29,36±0,69*** | 28,15±0,15 ^x | 29,37±0,78 |
| КШОПС, ориентация время | 4,94±0,30 | 4,93±0,25 ^x | 4,97±0,18 |
| КШОПС, ориентация место | 4,94±0,22* | 4,89±0,34 | 4,90±0,35 |
| КШОПС, повторение | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 |
| КШОПС, обратный счет | 4,90±0,31* | 4,82±0,44 ^x | 4,87±0,34 |
| КШОПС, память | 2,70±0,62** | 2,26±0,77 ^{xx} | 2,65±0,60 |
| КШОПС, название | 1,99±0,09*** | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 |
| КШОПС, фраза | 0,96±0,18 ^x | 0,88±0,34** | 0,87±0,34 |
| КШОПС, команда | 2,95±0,31 | 2,96±0,24 | 2,98±0,13 |
| КШОПС, чтение | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 |
| КШОПС, предложение | 0,99±0,09*** | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 |
| КШОПС, рисунок | 1,00±0,44** | 0,91±0,28 ^{xx} | 0,97±0,18 |
| ШОЛД ² , общий балл | 17,37±0,63*** | 16,91±0,70 ^{xxx} | 17,21±0,77 |
| ШОЛД - концептуализация | 2,94±0,30 ^x | 2,86±0,38*** | 2,81±0,45 |
| ШОЛД - беглость речи | 2,95±0,26*** | 2,76±0,53 ^{xx} | 2,98±0,14 |
| ШОЛД - праксис | 2,59±0,63*** | 2,16±0,85 ^{xxx} | 2,65±0,67 |

Продолжение Таблицы 9

| | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------|
| ШОЛД - простая реакция выбора | 2,99±0,09** | 2,92±0,28 ^{xxx} | 3,00±0,00 |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | 2,90±0,30*** | 2,72±0,52 ^{xxx} | 2,90±0,31 |
| ШОЛД - хватательный рефлекс | 3,00±0,00* | 2,99±0,10 ^x | 3,00±0,00 |
| Тест рисования часов | 9,31±1,05*** | 9,35±0,76 ^{xxx} | 9,62±0,54 |
| Бостонский тест называния (семантические подсказки) | 1,14±1,17* | 2,55±2,38 ^{xxx} | 1,22±0,95 |
| Бостонский тест называния (фонематические подсказки) | 1,14±0,21*** | 2,78±2,02 ^{xxx} | 0,87±0,44 |
| ТМТ ³ часть А, сек | 55,40±40,74* | 67,87±47,82 ^{xxx} | 49,83±9,44 |
| ТМТ ³ часть В, сек | 133,50±59,23 ^{xx} | 138,04±46,81 ^{xx} | 145,69±26,90 |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | 8,50±1,61 ^{**xx} | 7,54±1,30 ^{xxx} | 9,36±1,66 |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | 3,46±1,38 ^{xxx} | 3,91±1,41 ^{xxx} | 2,50±1,58 |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | 11,73±0,62*** | 11,39±0,94 ^{xxx} | 11,86±0,41 |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | 8,54±1,33*** | 7,46±1,51 ^{xxx} | 9,28±1,30 |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | 2,92±1,54*** | 4,11±1,44 ^{xxx} | 2,60±1,30 |

Продолжение Таблицы 9

| | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|------------|
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | 11,80±0,50** | 11,52±1,10 ^{xx} | 11,87±0,32 |
| Шкала депрессии Бэка | 16,5±6,49 ^x | 17,75±8,35 ^x | 7,25±1,71 |
| Личностная тревожность по шкале Спилбергера | 53,00±4,90 ^{xxx} | 48,50±4,20 ^{xxx} | 41,76±6,73 |
| Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера | 45,5±2,12 ^{xx} | 45,25±7,68 ^{xx} | 41,08±7,85 |
| Примечание ¹ -Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС); ² - Шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД); ³ - Тест соединения цифр, цифр и букв (ТМТ). ⁴ *, **, *** - статистически достоверные различия между группами пациентов с $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$. ⁵ ^x , ^{xx} , ^{xxx} - статистически достоверные различия между группами пациентов и контрольной группой с $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$. | | | |

Группы пациентов с СКС и ЛКС по многим параметрам отличались с высокой степенью достоверности от показателей контрольной группы. Группы СКС и ЛКС достоверно различались по общему баллу по шкале Хачинского, который был достоверно выше у пациентов с ЛКС, что соотносится с большей представленностью больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения в группе ЛКС (Таблица 4). По данным нейропсихологического обследования большинство показателей достоверно лучше у пациентов с СКС по сравнению с ЛКС. По эмоциональному статусу пациенты обеих групп достоверно не различались. Наибольшие различия между пациентами в группах СКС и ЛКС (при $p \leq 0,001$) наблюдались по показателям литеральных и категориальных ассоциаций, общего балла КШОПС и ШОЛД, отсроченному воспроизведению теста на память «12 слов», а группа с ЛКС отличалась от характеристик здоровых людей по этим же показателям, тесту ТМТ, самостоятельному непосредственному и

отсроченному воспроизведению в тесте на память «12 слов», бостонскому тесту называния и показателям эмоционального статуса. При ЛКС отсутствуют изменения интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, и при расширенном нейропсихологическом исследовании выявляются легкие изменения по ряду тестов, не выходящие за пределы различий больше чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения) от нормальных показателей.

Методом кластерного анализа (метод К-средних) было задано выделение 2-х кластеров (поскольку клиническая классификация выделяла 2 группы –СКС и ЛКС), указаний на наличие групп не задавалось, подразумевалось, что в самой структуре данных содержится 2 группы. Кластерный анализ выделил 2 кластера. 1-й кластер включал 57,1 % из группы ЛКС, а 2-й кластер включал 70, 7% наблюдений из группы СКС. Статистика с использованием теста χ -квадрат показала, что результаты кластерной «классификации» и клиническая классификация совпадают статистически значимо ($p < 0,005$). Дискриминантный анализ подтвердил, что разделение групп на СКС и ЛКС (73,7% совпадений) статистически значимо ($p < 0,005$).

3.1.2. Интегральный показатель степени когнитивного снижения

Для облегчения обработки данных пациентов в сотрудничестве с коллегами ФГБУН Центра информационных технологий в проектировании РАН был разработан интегральный показатель степени когнитивного снижения (ИПСКС), который был получен при комбинаторном анализе нейропсихологических показателей пациентов [28]. Для этого рассматривались все возможные неповторяющиеся комбинации нейропсихологических показателей, для которых рассчитывался набор характеристик, оценивающих эффективность разбиения на группы пациентов. ИПСКС представляет собой единую числовую характеристику, составленную из комбинаций значений нейропсихологических тестов, которая

позволяет обобщить всю информацию, содержащуюся в этих тестах и упростить трактовку их показателей для определения степени когнитивного снижения [29].

Разработанный показатель в общем виде рассчитывается по выведенной формуле:

$$Y_i = \sum_{n=1}^N k_{ni} x_n \quad (1)$$

где \sum — сумма всех значений, Y_i — значение ИПСКС для i -пациента, N — количество нейропсихологических показателей, входящих в комбинацию, k_{ni} — значение n -го признака для i -пациента, x_n — математический вес n -го признака, под которым понимается ситуация, в которой обследование по этому признаку не зависит от обследования по другим признакам.

На Рисунке 4 представлена наглядная визуализация, которая демонстрирует возможность четкой классификации пациентов на основе разработанного ИПСКС.

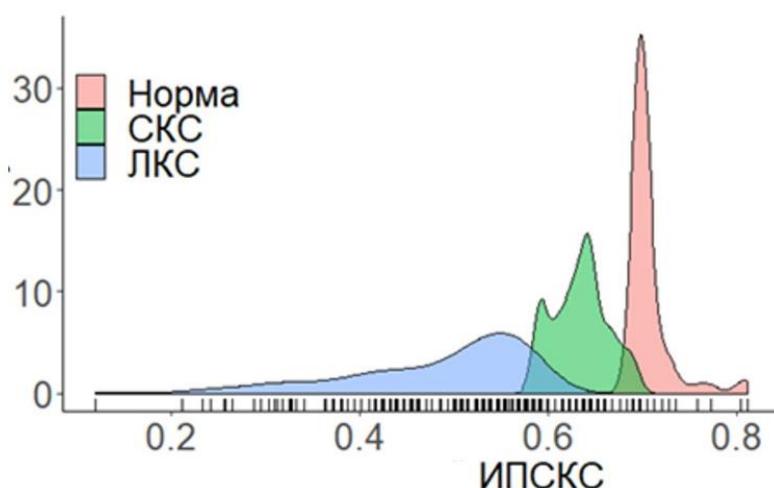


Рисунок 4 - Значения индивидуального показателя когнитивного снижения в группах субъективного когнитивного снижения, легкого когнитивного снижения и контрольной группы

Результаты исследования ИПСКС у пациентов с СКС и ЛКС представлены в Таблице 10, показана высокая степень достоверности различий ИПСКС у пациентов с СКС и ЛКС.

Таблица 10 - Интегральный показатель степени когнитивного снижения у пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением, рассчитанный методом машинного обучения

| | Когнитивный дефицит | Среднее | Среднеквадратичное отклонение | $p \leq 0,05^*$ |
|---|---------------------|---------|-------------------------------|-----------------|
| ИПСКС | СКС | 1,41 | 0,44 | 0,000* |
| | ЛКС | 1,73 | 0,29 | |
| Примечание ИПСКС-интегральный показатель степени когнитивного снижения; СКС-субъективное когнитивное снижение; ЛКС-легкое когнитивное снижение | | | | |

В дальнейшем этот показатель может использоваться как обобщающий для характеристики степени когнитивного снижения. Важной особенностью разработанного интегрального показателя степени когнитивного снижения (ИПСКС) является возможность удобной интерпретации и визуализации полученного результата. При импортировании данных нескольких медицинских обследований пациента применяется регрессионная модель. Далее генерируется визуальный отчет, представляющий собой график течения заболевания, где по оси абсцисс расположена временная шкала (номер визита), а по оси ординат степень когнитивного снижения. Полученный график впоследствии интерпретируется в текстовый отчет с наиболее вероятным текущим диагнозом и описанием процесса развития заболевания. Примененный метод машинного обучения позволил улучшить характеристики ИПСКС. Важной особенностью разработанного интегрального показателя ИПСКС является возможность удобной интерпретации и визуализации полученного результата [29].

3.1.3. Заключение по результатам сравнения пациентов с доумеренным когнитивным снижением с контрольной группой

Как видно из приведенных данных, выделенные группы пациентов с СКС и ЛКС различаются между собой по большинству характеристик. При этом в обеих

группах пациентов отклонения результатов нейропсихологических тестов не превышали 1,5 стандартного отклонения от среднестатистических результатов для здоровых людей, что, собственно, и позволило отнести их к доумеренному когнитивному снижению. Наибольшие отличия показателей пациентов с ЛКС от контрольной группы и группы с СКС обнаружены по тестам КШОПС и ШОЛД, а также по тесту рисования часов, Бостонскому тесту называния, тесту последовательного соединения цифр, тесту на память (воспроизведение слов). Это указывает на дефектность в нескольких когнитивных сферах – памяти, внимания и управляющих функций [31]. Об аналогичных изменениях когнитивных функций сообщают также Seo и соавт. [276], Toledo Jon B. и соавт. [303], Sperling R.A. [289], Rodrigue K.M [258]. Одновременно были получены различия групп пациентов с контрольной группой по показателям эмоционального статуса, наиболее значимыми из которых были различия по степени тревожности. У пациентов степень эмоциональных расстройств была выше. Пациенты лучше справились с тестом соединения цифр и букв по сравнению с контрольной группой – вероятно, это можно объяснить повышенным уровнем тревожности у пациентов, которая до определенного момента может играть положительную роль, усиливая концентрацию внимания на выполнение задания.

Полученные данные подтвердили гетерогенность доумеренного когнитивного снижения. Некоторые исследователи получили данные о различной динамике СКС и УКР - часть больных переходит в стадию деменции, часть стабильно достаточно долго остаётся на «своей» стадии, у некоторых пациентов возможен переход на предыдущую стадию [253]. Для более определенного решения вопроса о возможной стадийности развития когнитивных расстройств от СКС к ЛКС и далее к УКР, необходимо обследование пациентов в динамике. Для получения качественного разделения пациентов на группы нет необходимости использовать весь массив нейропсихологических тестов, удобнее использовать предложенный ИПСКС, который представляет собой единую числовую характеристику, построенную из комбинаций значений нейропсихологических тестов, обобщающую всю информацию, содержащуюся в этих тестах, что

позволяет упростить трактовку их показателей для определения степени когнитивного снижения.

3.1.4. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с домеренным когнитивным снижением в разных возрастных группах

При делении пациентов на возрастные группы, была произведена коррекция материала для нивелирования влияния возрастного фактора на нейропсихологические показатели внутри каждой возрастной группы. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с домеренным когнитивным снижением со здоровыми испытуемыми в разных возрастных группах представлено в Таблице 11.

Таблица 11 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с домеренным когнитивным снижением со здоровыми испытуемыми в разных возрастных группах

| Показатель | Средний возраст (1 группа) (45- 59 лет) | | Пожилой возраст (2 группа) (60-74 года) | | Старческий возраст (3 группа) (старше 75 лет) | |
|------------------------------------|--|--------------------|--|------------|--|--------------------|
| | пациенты | здоровые | пациенты | здоровые | пациенты | Здоровые |
| Число пациентов | 159 | 35 | 298 | 57 | 90 | 12 |
| Пол: | | | | | | |
| Мужчины, n (%) | 50 (31,4%) | 9 (25,7%) | 77 (25,8%) | 19 (33,3%) | 32 (35,6%) | 5 (41,7%) |
| Женщины, n (%) | 109 (68,6%) | 26 (74,3%) | 221 (74,2%) | 38 (66,7%) | 58 (64,4%) | 7 (58,3%) |
| Возраст, (лет) | 56,45±5,08 λλλλ | 57,45±4,34 λλλλ | 68,50±3,9 ^{○○○○} | 68,66±2,99 | 77,73±2,73 □□□□ | 77,92±3,37 ○○○○ |
| КШОПС ¹ , общий балл | 28,92±1,07** ** | 29,37±0,80□ | 28,81±0,99** ** | 29,34±0,76 | 28,74±1,10 | 28,67±0,49 |

Продолжение Таблицы 11

| | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------|--------------|-----------------------|-------------|--------------------|--------------|
| КШОПС, ориентация время | 4,92±0,29* | 5,00±0,00□ | 4,94±0,25 | 4,97±0,17 | 4,92±0,27 | 4,90±0,32 |
| КШОПС, ориентация место | 4,88±0,38 | 4,82±0,53□□ | 4,92±0,27° | 4,91±0,28 | 4,89±0,35* | 5,00±0,00 |
| КШОПС, повторение | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 |
| КШОПС, обратный счет | 4,84±0,38 | 4,88±0,33 | 4,83±0,44 | 4,89± 0,32 | 4,83±0,38 | 4,80±0,42 |
| КШОПС, память | 2,44±0,73** | 2,82±0,39□ | 2,34±0,76* | 2,69 ±0,58 | 2,36±0,74 | 2,20±0,79 |
| КШОПС, название | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 | 1,99±0,11 | 2,00±0,00 |
| КШОПС, фраза | 0,93±0,26** | 0,82±0,39□ | 0,88±0,33 | 0,86 ±0,36 | 0,91±0,29 | 1,00±0,00 |
| КШОПС, команда | 2,95±0,30 | 3,00±0,00□ | 2,96±0,23** | 3,00±0,00 | 2,94±0,28 | 2,90±0,32 |
| КШОПС, чтение | 0,99±0,08 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 |
| КШОПС, предложение | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 |
| КШОПС, рисунок | 1,00±0,48 | 0,94±0,24 | 0,93±0,26° | 0,97± 0,17 | 0,89±0,32*□ | 1,00±0,00 |
| ШОЛД ² | 16,91±0,91^^ *** | 17,35±0,77□ | 16,54±0,54°°° **** | 17,19±0,74□ | 16,19±0,19 □□□□ | 16,00±0,00 ° |
| ШОЛД - концептуализация | 2,95±0,25*** | 2,82±0,39 | 2,87±0,39 | 2,85±0,37 | 2,82±0,42□□□ | 2,60±0,89 |
| ШОЛД - беглость речи | 2,85±0,42*** | 3,00±0,00 | 2,83±0,44* | 2,96±0,20 | 2,61±0,67**□□ □ | 3,00±0,00 |
| ШОЛД - праксис | 2,42±0,79*** | 2,94±0,24^^□ | 2,25±0,82 | 2,65±0,63 | 2,07±0,86□□□ | 1,60±0,89 |
| ШОЛД - простая реакция выбора | 2,97±0,16** | 3,00±0,00 | 2,93±0,27** | 3,00±0,00 | 2,92±0,27**□□ | 3,00±0,00 |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | 2,82±0,41* | 2,90±0,20 | 2,73±0,53** | 2,89±0,33 | 2,75±0,43□ | 2,80±0,45 |

Продолжение Таблицы 11

| | | | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------------------|
| ШОЛД - хватательный рефлекс | 2,99±0,08 | 3,00±0,00 | 2,99±0,10 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 |
| Литеральные ассоциации | 13,47±4,29 ^{^^} **** | 15,81±2,90 | 12,8±4,03 ^{***} * | 15,34±3,19 | 11,99±4,27 ^{***} □□□ | 12,25±1,39 |
| Категориальные ассоциации | 16,71±4,46 ^{^^} ^ | 16,98±2,92 | 15,53±4,30* | 16,92±2,78□ | 14,67±4,50□□ □ | 13,00±3,56° |
| Тест рисования часов | 9,43±1,22 ^{***} | 9,73±0,45 | 9,05±1,25 ^{***} * | 9,63±0,49 | 8,80±1,69*□ | 9,55±0,52 |
| ТМТ часть А ³ , (сек) | 54,67±35,26* ^^ | 47,39±10,36 | 65,02±43,73* *** | 49,16±9,32 | 64,27±30,11□ | 53,00±11,59° |
| ТМТ часть В ⁴ , (сек) | 130,53±44,20 ^ | 137,26±28,69 ^^ | 146,08±57,12 *** | 160,69±14,93 | 126,80±43,06 □□□ | 162,00±14,14 |
| Бостонский тест названия (семантические подсказки) | 1,38±1,06 ^{***} ^^^ | 1,22± 0,93 | 2,21± 2,17 ^{***} | 0,92± 0,59 | 2,09±2,09 ^{***} □□□ | 1,56±0,71 |
| Бостонский тест названия (фонематические подсказки) | 1,69±1,60 ^{***} *^ | 1,33±0,88 | 2,34±1,97 ^{**} | 2,23±0,73 | 2,18±1,76 | 2,00±0,00 |
| 12 слов непосредственное воспроизведение, общий балл | 11,52±0,80 ^{^^} **** | 11,95±0,21 ^{^^} ^ | 11,54±0,87 **** | 11,73±0,57 | 11,46±0,95*□ | 11,91±0,30 ^{°°} |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | 8,00±1,35 ^{***} | 10,31±1,20 | 7,76±1,44 ^{***} | 9,00±1,61 | 7,32±1,78□□ | 8,09±1,64 |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | 3,63±1,26 ^{***} | 1,62± 1,13 | 3,81±1,38 ^{****} | 2,80±1,55 | 4,07±1,77 | 3,82±1,60 |
| 12 слов отсроченное воспроизведение, общий балл | 11,59±1,04 ^{**} | 11,90±0,29 | 11,64±0,71 ^{**} ** | 11,91±0,29 | 11,48±1,35 ^{**} □ | 11,73±0,47 |

Продолжение Таблицы 1 1

| | | | | | | |
|---|-----------------------|---------------|----------------|------------|---------------------|------------|
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | 8,32±1,64***^^ | 10,03±0,93^^□ | 7,73±1,53**** | 8,89±1,32 | 7,03±2,21*□ | 8,73±1,19 |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | 3,43±1,65** | 1,91±0,93^^□ | 3,91±1,48***°° | 3,00±1,37 | 4,16±1,53*□□ | 3,00±1,18 |
| Тест повторения цифр в прямом порядке | 6,605±1,30^*** | 8,10±0,88 □ | 5,86±1,20*** | 8,17±0,98 | 6,00±1,20 | 6,00±0,00 |
| Тест повторения цифр в обратном порядке | 4,37±1,22*** | 6,10±1,37 □ | 3,85±1,23* | 5,83±1,47 | 4,00±1,07 | 4,00±0,00 |
| Тест повторения цифр общий балл | 10,98±2,09^^^ **** | 14,20±1,99 □ | 9,60±2,15*** | 14,00±2,37 | 10,0±1,57□ | 10,00±0,00 |
| Шкала депрессии Бэка | 16,99±7,70 | 11,67±11,59 | 17,50±8,62* | 7,25±1,71 | 15,67±10,63 | 15,00±1,00 |
| Личностная тревожность по шкале Спилбергера | 50,67±7,29**** | 31,95±8,91 | 52,31±5,95°°° | 41,46±6,77 | 65,33±8,74**□ □□ | 37,00±2,83 |
| Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера | 47,73±11,50**** | 34,55±10,08 | 46,39±8,06 | 40,92±7,74 | 50,67±9,29** | 32,00±0,00 |

Примечание

1 КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса;

2 ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции;

3 Тест последовательного соединения цифр

4 Тест последовательного соединения цифр и букв

5 Достоверность различий показателей контрольной группы и пациентов с ДУКС в аналогичных возрастных группах: * - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,005$; **** - $p \leq 0,001$

6 Достоверность различий показателей пациентов с ДУКС и контрольной группы в разных возрастных группах:

^ - сравнение 1 и 2 групп (^ - $p \leq 0,05$; ^^ - $p \leq 0,01$; ^^ ^ - $p \leq 0,005$; ^ ^^ - $p \leq 0,001$)□ - сравнение 1 и 3 групп (□ - $p \leq 0,05$; □□ - $p \leq 0,01$; □□□ - $p \leq 0,005$; □□□□ - $p \leq 0,001$)° - сравнение 2 и 3 групп (° - $p \leq 0,05$; °° - $p \leq 0,01$; °°° - $p \leq 0,005$; °°°° - $p \leq 0,001$)

Сравнение результатов нейропсихологического исследования разных возрастных групп пациентов выявило (Таблица 11), что показатели группы среднего возраста были достоверно лучше в большей части тестов, чем в группах пожилого и старческого возраста, тогда как характеристики пациентов пожилого и старческого возраста различались только по показателю ШОЛД, рисунку из КШОПС и отсроченному воспроизведению в тесте на память «12 слов». В контрольной группе здоровых различия были немногочисленными, они касались категориальных ассоциаций, ТМТ части А, ШОЛД и в наибольшей степени - теста на память «12 слов». При сравнении отдельных возрастных групп пациентов и контрольной группы было выявлено, что пациенты среднего и пожилого возраста отличались от нормы по большинству показателей, а в группах старше 75 лет эти различия во многом нивелировались, сохранялись лишь отличия по результатам выполнения тестов рисования часов, на беглость речи и показателям теста на память «12 слов» (Таблица 11).

При корреляционном анализе нейропсихологических показателей здоровых испытуемых с возрастом обнаружены отрицательные корреляции общего балла ШОЛД ($r = -0,339, p \leq 0,001$), ТМТ части «В» ($r = 0,407, p \leq 0,007$), теста на память «12 слов» как при непосредственном, так и отсроченном воспроизведении ($r = -0,532, p \leq 0,0001$ и $r = -0,351, p \leq 0,001$), теста повторения цифр в прямом и обратном порядке ($r = -0,490, p \leq 0,039$ и $r = -0,479, p \leq 0,044$). У пациентов с ДУКС с возрастом имелись только слабые, но статистически достоверные отрицательные корреляции результатов называния литеральных и категориальных ассоциаций ($r = -0,170, p \leq 0,0001$, $r = -0,239, p \leq 0,0001$), общего балла КШОПС ($r = -0,108, p \leq 0,011$), теста рисования часов ($r = -0,217, p \leq 0,0001$), общего балла ШОЛД ($r = -0,247, p \leq 0,0001$), выполнения ТМТ части «А» ($r = 0,290, p \leq 0,0001$), результатами теста повторения цифр в прямом ($r = -0,226, p \leq 0,010$) и обратном ($r = -0,209, p \leq 0,018$) порядке.

Таким образом, сравнение результатов нейропсихологического исследования разных возрастных групп пациентов выявило, что показатели группы среднего возраста были достоверно лучше в большей части тестов, чем в группах пожилого и старческого возраста, при этом наиболее значимые статистически значимые

различия обнаружены в тестах на память и управляющие функции, что указывает на главную дефектность этих функций. В контрольной группе имелось ухудшение памяти в пожилом и старческом возрасте по сравнению с показателями среднего возраста, тогда как аналогичной динамики у пациентов с ДУКС не было. Это указывает на значимый дефект кратковременной памяти, не зависящий от возраста у пациентов с ДУКС. В группах старше 75 лет сохранялись лишь отличия по результатам выполнения тестов рисования часов, на беглость речи и показателям теста на память «12 слов», что может указывать на особую значимость этих показателей в диагностике ДУКС пациентов самого старшего возраста. У здоровых лиц наиболее значимая отрицательная динамика когнитивного статуса развивается по достижению пожилого возраста, при этом ухудшаются лобные функции и память, а у пациентов с ДУКС при отсутствии дальнейшего когнитивного снижения в пожилом возрасте, оно прогрессирует в старческом возрасте – периоде с наибольшим риском развития деменции. Корреляционный анализ нейропсихологических показателей контрольной группы с возрастом выявил его связь с ухудшением управляющих функций и памяти. У пациентов с ДУКС помимо связи с возрастом ухудшения управляющих функций и внимания отмечено ухудшение речевых и зрительно-пространственных функций. При этом не было корреляций возраста с ухудшением памяти, что указывает на связь мнестических нарушений с патологическим процессом.

3.1.5. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с субъективным когнитивным снижением в разных возрастных группах

Проанализированы результаты обследования 150 пациентов с СКС (103 женщин и 47 мужчин) в возрасте 45-74 лет (средний возраст $56,3 \pm 11,6$ лет). Для анализа влияния возрастного фактора на показатели нейропсихологического исследования пациенты были разделены на 2 возрастные группы. В группу от 45 до 59 лет вошло 84 человека (средний возраст $48,1 \pm 8,54$ лет), в группу от 60 до 74

лет (средний возраст $66,8 \pm 4,3$ лет) вошло 66 человек. По уровню образования, половому соотношению группы не различались. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с субъективным когнитивным снижением и контрольной группой в разных возрастных группах представлено в Таблице 12.

Таблица 12 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с субъективным когнитивным снижением и контрольной группой в разных возрастных группах

| Показатель | Пациенты с СКС | | Здоровые испытуемые | |
|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| | 1 группа (45- 59 лет) | 2 группа (60-74 года) | 1 группа (45- 59 лет) | 2 группа (60-74 года) |
| Число пациентов | 84 | 66 | 35 | 57 |
| Пол | Муж 30 (36%) Жен 54 (64%) | Муж 16(24,2%) Жен 50 (75,8%) | Муж 9 (25,7%) Жен 26 (74,3%) | Муж 19 (33,3%) Жен 38 (66,7%) |
| Возраст, лет | $48,19 \pm 8,54^{xx}$ | $66,80 \pm 4,33^{^^}$ | $55,1 \pm 2,9^{****}$ | $66,9 \pm 3,8$ |
| Литеральные ассоциации | $16,51 \pm 4,82$ | $14,78 \pm 4,41^{^^}$ | $15,7 \pm 3,03$ | $15,6 \pm 3,0$ |
| Категориальные ассоциации | $19,18 \pm 4,37^{xx}$ x | $17,59 \pm 4,06^{\wedge}$ | $17,1 \pm 2,9^*$ | $16,8 \pm 2,8$ |
| Тест рисования часов | $9,75 \pm 0,83$ | $9,31 \pm 1,05^{^^^{\wedge}}$ | $9,7 \pm 0,4$ | $9,5 \pm 0,5^x$ |
| ТМТ часть А ¹ , (сек) | $38,49 \pm 13,33^x$ | $54,93 \pm 40,09^{^^}$ ^^ | $45,6 \pm 10,2$ | $49,9 \pm 9,5$ |
| ТМТ часть В ² , (сек) | $102,30 \pm 52,37^{xx}$ | $145,40 \pm 64,53^{\wedge}$ | $134,4 \pm 32,4^{**}$ | $153,4 \pm 18,9$ |
| КШОПС ³ , общий балл | $29,42 \pm 0,71$ | $29,28 \pm 0,82$ | $29,3 \pm 0,8$ | $29,4 \pm 0,8$ |
| КШОПС, ориентация время | $4,93 \pm 0,30$ | $4,95 \pm 0,28$ | $5,00 \pm 0,00$ | $4,97 \pm 0,17$ |
| КШОПС, ориентация место | $4,94 \pm 0,24$ | $4,95 \pm 0,21$ | $4,82 \pm 0,53$ | $4,91 \pm 0,28$ |
| КШОПС, повторение | $3,00 \pm 0,00$ | $3,00 \pm 0,00$ | $3,00 \pm 0,00$ | $3,00 \pm 0,00$ |

Продолжение Таблицы 12

| | | | | |
|---|------------|------------|--------------|------------|
| КШОПС, обратный счет | 4,89±0,31 | 4,89±0,32 | 4,88±0,33 | 4,89± 0,32 |
| КШОПС, память | 2,75±0,53 | 2,61±0,70^ | 2,82±0,39 | 2,69 ±0,58 |
| КШОПС, название | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 |
| КШОПС, фраза | 0,95±0,21 | 0,98±0,13 | 0,82±0,39 | 0,86 ±0,36 |
| КШОПС, команда | 2,95±0,31 | 2,95±0,27 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 |
| КШОПС, чтение | 0,99±0,11 | 1,00±0,05 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 |
| КШОПС, предложение | 0,99±0,11 | 0,98±0,13 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 |
| КШОПС, рисунок | 1,00±0,06 | 0,98±0,13 | 0,94±0,24 | 0,97± 0,17 |
| ШОЛД ⁴ , общий балл | 17,50±0,73 | 17,39±0,73 | 17,40±0,7 | 17,2±0,8 |
| ШОЛД - концептуализация | 2,95±0,27 | 2,94±0,31 | 2,82±0,39 | 2,85±0,37 |
| ШОЛД - беглость речи | 2,94±0,29 | 2,98±0,13 | 3,00±0,00 | 2,96±0,20 |
| ШОЛД - праксис | 2,70±0,61 | 2,57±0,64 | 2,94±0,24** | 2,65±0,63 |
| ШОЛД - простая реакция выбора | 3,00±0,00 | 2,98±0,13 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | 2,92±0,27 | 2,90±0,30 | 2,90±0,20 | 2,89±0,33 |
| ШОЛД - хватательный рефлекс | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 |
| 12 слов непосредственное воспроизведение, общий балл | 11,84±0,45 | 11,73±1,62 | 11,95±0,21** | 11,73±0,57 |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | 8,70±1,45 | 8,41±1,65 | 10,31±1,20 | 9,00±1,61 |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | 3,22±1,29 | 3,42±1,47 | 1,62± 1,13 | 2,80±1,55 |
| 12 слов отсроченное воспроизведение, общий балл | 11,83±0,46 | 11,78±0,56 | 11,90±0,29 | 11,91±0,29 |

Продолжение Таблицы 12

| | | | | |
|---|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------|
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | 9,42±1,41 ^{xxx} | 8,54±1,29 [^] | 10,0±0,9 ^{****} | 8,9±1,3 |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | 2,44±1,24 ^{xxx} | 3,36±1,62 [^] | 1,9±0,9 ^{****} | 3,0±1,4 |
| Тест повторения цифр в прямом порядке | 7,17±1,40 | 6,25±1,97 | 8,10±0,88 | 8,17±0,98 |
| Тест повторения цифр в обратном порядке | 4,36±1,50 | 4,00±1,71 | 6,10±1,37 | 5,83±1,47 |
| Тест повторения цифр общий балл | 11,55±2,81 | 10,25±2,38 | 14,20±1,99 | 14,00±2,37 |
| Шкала депрессии Бэка | 17,30±8,36 | 16,50±6,50 | 11,67±11,59 | 7,25±1,71 |
| Личностная тревожность по шкале Спилбергера | 49,06±8,41 | 53,00±4,90 | 31,95±8,91 | 41,46±6,77 |
| Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера | 46,56±11,51 | 46,00±9,31 | 34,55±10,08 | 40,92±7,74 |
| <p>Примечание</p> <p>¹-тест последовательного соединения цифр</p> <p>²- тест последовательного соединения цифр и букв</p> <p>³-КШОПС –краткая шкала оценки психического статуса</p> <p>⁴-ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции</p> <p>Достоверность различий показателей здоровых испытуемых в разных возрастных группах: * - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,005$; **** - $p \leq 0,001$.</p> <p>Достоверность различий показателей пациентов в СКС в разных возрастных группах: ± - $p \leq 0,05$; ^^ - $p \leq 0,01$; ^^ ^ - $p \leq 0,005$; ^ ^^ ^ - $p \leq 0,001$.</p> <p>Достоверность различий показателей здоровых испытуемых и пациентов с СКС в аналогичных возрастных группах: x - $p \leq 0,05$; xx - $p \leq 0,01$; xxx - $p \leq 0,005$; xxxx - $p \leq 0,001$.</p> | | | | |

Сравнение результатов нейропсихологического исследования этих групп показало, что пациенты среднего возраста достоверно лучше справлялись с большей частью заданий, чем пациенты пожилого возраста за исключением КШОПС, ШОЛД и теста Бентона (Таблица 12). При сравнении аналогичных возрастных групп здоровых испытуемых было выявлено, что более молодые люди лучше справляются с рядом тестов, хотя и меньшим, чем пациенты с СКС

(Таблица 12). У здоровых испытуемых отсутствовали возрастные различия по показателям литеральных ассоциаций, тесту рисования часов и ТМТ части А, имевшиеся у пациентов с СКС. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с СКС и здоровых испытуемых в аналогичных возрастных группах показало, что пациенты среднего возраста лучше выполняли тест последовательного соединения цифр, цифр и букв, больше называли категориальных ассоциаций, но статистически достоверно назвали самостоятельно меньше слов при отсроченном воспроизведении теста на память «12 слов». При этом значимых различий в группах пожилого возраста не было. При сравнении возрастных групп пациентов было выявлено, что пациенты среднего возраста лучше справлялись с тестом соединения цифр, цифр и букв, тестом рисования часов и отсроченным воспроизведением теста на память «12 слов». По эмоционально-аффективным факторам группы пациентов статистически достоверно не различались ни между собой, ни с контрольной группой.

При корреляционном анализе нейропсихологических показателей пациентов с СКС с возрастом были обнаружены умеренные отрицательные корреляции результатов выполнения ТМТ части «А» и «В» ($r = 0,469$, $p \leq 0,001$ и $r = 0,524$, $p \leq 0,001$). Значимых корреляций возраста с показателями памяти не было. У здоровых испытуемых корреляционный анализ показал большее число статистически достоверных умеренных корреляций с рядом показателей. Было обнаружено, что с возрастом отрицательно коррелировали проба на динамический праксис из ШОЛД ($r = -0,516$, $p \leq 0,0001$), общий балл ШОЛД ($r = -0,339$, $p \leq 0,001$), ТМТ часть «В» ($r = 0,407$, $p \leq 0,007$), тест на память «12 слов» как при непосредственном, так и отсроченном воспроизведении ($r = -0,532$, $p \leq 0,0001$ и $r = -0,351$, $p \leq 0,001$), тест повторения цифр в прямом и обратном порядке ($r = -0,490$, $p \leq 0,039$ и $r = -0,479$, $p \leq 0,044$).

Таким образом, у пациентов с СКС в отличие от контрольной группы сохраняются возрастные отличия по показателям нейродинамических и зрительно-пространственных функций. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с СКС и здоровых испытуемых в аналогичных возрастных группах

показало, что у пациентов среднего возраста с СКС лучше показатели нейродинамических и управляющих функций, но хуже показатели памяти по сравнению с контрольной группой. В пожилом возрасте эти отличия нивелировались. У пациентов с СКС, как и в общей группе пациентов с ДУКС, не отмечено корреляций возраста с ухудшением памяти, в отличие от контрольной группы, что указывает на связь мнестических нарушений с патологическим процессом.

3.1.6. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с легким когнитивным снижением в разных возрастных группах

Для анализа влияния возрастного фактора на показатели нейропсихологического исследования пациенты с ЛКС были разделены на 3 возрастные группы – среднего, пожилого и старческого возраста. В I группу - от 44 до 59 лет включены 71 человек (средний возраст $54,3 \pm 3,9$ лет), во II группу - от 60 до 74 лет (средний возраст $67,5 \pm 3,9$ лет) вошло 180 человек, III группу - от 75 - 89 лет составили 69 человек (средний возраст $78,2 \pm 3,0$ лет). По уровню образования, гендерной принадлежности отдельные возрастные группы пациентов и здоровых лиц не различались. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с легким когнитивным снижением и контрольной группой в разных возрастных группах представлено в Таблице 13.

Таблица 13 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с легким когнитивным снижением и контрольной группой в разных возрастных группах

| Показатели | Средний возраст (1 группа) (45- 59 лет) | | Пожилой возраст (2 группа) (60-74 года) | | Старческий возраст (3 группа) (старше 75 лет) | |
|------------|--|----------|--|----------|--|----------|
| | Пациенты | Здоровые | Пациенты | Здоровые | Пациенты | Здоровые |
| | | | | | | |

Продолжение Таблицы 13

| Число пациентов | 71 | 35 | 180 | 57 | 69 | 12 |
|----------------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------------------|--|--|--------------------------------------|
| Пол | Муж 18 (25,4%) Жен 53 (74,6%) | Муж 9 (25,7%) Жен 26 (74,3%) | Муж 44 (24%) Жен 136 (76%) | Муж 19 (33,3%) Жен 38 (66,7%) | Муж 26 (36,8%) Жен 43 (63,2%) | Муж 5 (41,7%) Жен 7 (58,5%) |
| Возраст, лет | 54,3±3,9 | 55,4±3,2 | 67,5±3,9 | 66,9±3,83 | 78,2±3,0 | 77,9±3,37 |
| Литеральные ассоциации | 12,8±3,8 **** | 15,7±3,03 | 12,1±3,4 **** | 15,6±3,0 | 10,9±3,2 ^{oo} *□□□ | 12,3±1,3 9 □□□ |
| Категориальные ассоциации | 16,7±3,4 λλλ | 17,1±2,9 | 14,6±3,9 *** | 16,8±2,8 [^] | 13,6±4,5□ □□ | 13,0±3,6 °□□□ |
| Тест рисования часов | 9,6±0,6 [^] | 9,7±0,4 | 9,3±0,7** * | 9,5±0,5 | 9,2±0,9□□ □* | 9,6±0,52 |
| ТМТ часть А ¹ , (сек) | 57,0±22,7 * | 45,6±10,2 | 58,6±29,3 | 49,9±9,5 | 64,65±28, 69 | 53,0±11, 59□ |
| ТМТ часть В ² , (сек) | 136,8±36, 9* | 134,4±32, 4 | 141,5±45, 4 | 153,4±18,9 ^ | 140,75±23 ,56 | 162,1±1 4,14 |
| КШОПС ³ | 28,9±0,9* | 29,3±0,8 | 28,7±0,7* *** | 29,4±0,8 | 28,3±0,3 ^{oo} *□□□ | 28,67±0, 49□□□ |
| КШОПС, ориентация время | 4,90±0,30 ^ | 5,00±0,00 | 4,96±0,19 | 4,97±0,17 | 4,93±0,26 | 4,90±0,3 2 |
| КШОПС, ориентация место | 4,90±0,30 | 4,82±0,53 | 4,94±0,23 | 4,91±0,28 | 4,93±0,26 * | 5,00±0,0 0 |
| КШОПС, повторение | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,0 0 |
| КШОПС, обратный счет | 4,87±0,34 | 4,88±0,33 | 4,84±0,41 | 4,89± 0,32 | 4,64±0,59 □□ | 4,80±0,4 2 |
| КШОПС, память | 2,33±0,70 ** | 2,9±0,3 | 2,28±0,73 ** | 2,6±0,6 | 2,12±0,81 | 2,4±0,7 |

Продолжение Таблицы 13

| | | | | | | |
|---|-------------------------------|------------|------------------|------------|--------------------------------|-----------------|
| КШОПС, название | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 | 2,00±0,00 |
| КШОПС, фраза | 0,99±0,12 [^] ^** | 0,82±0,39 | 0,86±0,40 | 0,86 ±0,36 | 0,81±0,49 [□] * | 1,00±0,00 |
| КШОПС, команда | 3,00±0,0 0^^ | 3,00±0,00 | 2,96±0,22 | 3,00±0,00 | 2,90±0,39 | 2,90±0,3 2 |
| КШОПС, чтение | 1,00±0,0 0 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,0 0 |
| КШОПС, предложение | 1,00±0,0 0 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,00 | 1,00±0,0 0 |
| КШОПС, рисунок | 0,97±0,1 7^^^ | 0,94±0,24 | 0,89±0,31 ** | 0,97± 0,17 | 0,93±0,26 * | 1,00±0,0 0 |
| ШОЛД ⁴ | 16,8±0,8 *** | 17,40±0,7 | 16,6±0,6* ** | 17,2±0,8 | 16,3±0,3 ^{°□} °□□ | 16,0±0,0 °□□ |
| ШОЛД- концептуализаци я | 2,97±0,1 7^* | 2,82±0,39 | 2,89±0,30 | 2,85±0,37 | 2,89±0,32 | 2,60±0,8 9 |
| ШОЛД - беглость речи | 2,81±0,4 6** | 3,00±0,00 | 2,8±0,4 | 2,96±0,20 | 2,5±0,7 ^{***□} □□□ | 3,00±0,0 0 |
| ШОЛД - праксис | 2,32±0,7 6** | 2,94±0,24 | 2,18±0,84 ** | 2,65±0,63 | 2,0±0,84 | 1,60±0,8 9 |
| ШОЛД - простая реакция выбора | 2,96±0,2 1 | 3,00±0,00 | 2,93±0,29 | 3,00±0,00 | 2,97±0,17 | 3,00±0,0 0 |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | 2,78±0,4 2* | 2,90±0,20 | 2,74±0,50 ** | 2,89±0,33 | 2,78±0,42 | 2,80±0,4 5 |
| ШОЛД - хватательный рефлекс | 3,00±0,0 0 | 3,00±0,00 | 2,99±0,12 | 3,00±0,00 | 3,00±0,00 | 3,00±0,0 0 |
| Бостонский тест названия (семантические подсказки) | 1,45±1,2 2*** | 1,22± 0,93 | 2,03±1,70 *** | 0,92± 0,59 | 1,83±1,53 ** | 1,56±0,7 1 |

Продолжение Таблицы 13

| | | | | | | |
|---|------------------------------|------------|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Бостонский тест называния (фонематические подсказки) | 1,50±1,2 [^] *** | 1,40±0,9 | 2,40±1,5 ^{***} | 1,80±0,9 | 2,50±1,7 ^{**} * | 3,00±1,7 |
| Тест «12 слов», непосредственно воспроизведение самостоятельное | 7,80±1,38 **** | 10,31±1,20 | 7,41±1,54 **** | 9,00±1,61 | 7,07±1,60 | 8,09±1,64 □□□□ |
| Тест «12 слов», непосредственно воспроизведение с подсказкой | 3,72±1,37 **** | 1,63±1,13 | 4,05±1,51 **** ^{^^^} | 2,80±1,55 | 4,09±1,47 | 3,82±1,60 □□□ |
| 12 слов непосредственно воспроизведение, общий балл | 11,63±0,60 *** | 11,93±0,25 | 11,42±0,89 **** | 11,80±0,50 | 11,24±0,94 [□] | 11,91±0,30 |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | 7,5±1,5 * | 10,0±0,9 | 7,3±1,54 **** | 8,9±1,32 ^{^^^} | 7,26±1,69 *** | 8,73±1,19 □□□ |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | 4,4±1,7 * | 1,9±0,9 | 4,1±1,28 **** | 3,0±1,37 ^{^^^} | 4,35±1,72 *** | 3,0±1,18 □□□ |
| 12 слов отсроченное воспроизведение, общий балл | 11,70±0,50 *** | 11,94±0,25 | 11,52±0,70 **** | 11,89±0,32 | 11,65±0,58 | 11,73±0,47 |
| Тест повторения цифр в прямом порядке | 6,92±1,11 * | 8,0±0,87 | 6,1±1,42 *** | 8,21±0,95 | 6,0±1,51 ^{°°} | 6,0±0,0 [□] |
| Тест повторения цифр в обратном порядке | 4,5±1,12 * | 6,0±1,42 | 3,98±1,31 *** | 6,00±1,41 | 3,87±1,55 [°] | 4,0±0,0 ^{□□} |
| Тест повторения цифр, общий балл | 11,5±2,07 ** | 14,00±2,0 | 9,89±2,41 *** | 14,29±2,29 | 9,88±2,10 ^{°°} | 10,0±0,0 [□] |

Продолжение Таблицы 13

| | | | | | | |
|--|------------|-------------|---------------------------|------------|-----------------------|------------|
| Шкала депрессии Бэка | 17,1±7,5 | 11,67±11,59 | 18,0±8,4** | 7,25±1,71 | 20,5±13,4 | 15,00±1,00 |
| Личностная тревожность по шкале Спилбергера | 51,7±5,0** | 31,95±8,91 | 48,5±4,2 ^{oo} ** | 41,46±6,77 | 55,0±4,9 [□] | 37,00±2,83 |
| Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера | 45,7±9,1* | 34,55±10,08 | 45,3±7,7* [*] | 40,92±7,74 | 55,0±3,3 | 32,00±0,00 |

Примечание

¹ Тест последовательного соединения цифр

² Тест последовательного соединения цифр и букв

³ КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса

⁴ ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции

⁵ Достоверность различий показателей здоровых испытуемых и пациентов с ЛКС в аналогичных возрастных группах: * - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,005$; **** - $p \leq 0,001$.

⁶ Достоверность различий показателей здоровых испытуемых и пациентов с ЛКС в разных возрастных группах:

^ - сравнение 1 и 2 групп (^ - $p \leq 0,05$; ^^ - $p \leq 0,01$; ^^ - $p \leq 0,005$; ^^^ - $p \leq 0,001$);

□ - сравнение 1 и 3 групп (□ - $p \leq 0,05$; □□ - $p \leq 0,01$; □□□ - $p \leq 0,005$; □□□□ - $p \leq 0,001$);

° - сравнение 2 и 3 групп (° - $p \leq 0,05$; °° - $p \leq 0,01$; °°° - $p \leq 0,005$; °°°° - $p \leq 0,001$).

Сравнение результатов нейропсихологического исследования пациентов и здоровых лиц разных возрастных групп показало, что пациенты среднего возраста достоверно лучше справлялись с большей частью заданий по сравнению с пациентами пожилого возраста и старческого возраста, тогда как в контрольной группе влияние возрастного фактора касалось только четырех показателей - категориальных ассоциаций, ТМТ части А, ШОЛД и непосредственного воспроизведения 12 слов (Таблица 13). У здоровых испытуемых корреляционный анализ нейропсихологических показателей с возрастом показал статистически достоверные умеренные отрицательные корреляции с общим баллом ШОЛД ($r = -0,339$, $p \leq 0,001$), тестом на память «12 слов» как при непосредственном, так и отсроченном воспроизведении ($r = -0,532$, $p \leq 0,0001$ и $r = -0,351$, $p \leq 0,001$), тестом повторения цифр в прямом и обратном порядке ($r = -0,490$, $p \leq 0,039$ и $r = -0,479$,

$p \leq 0,044$), положительная корреляция с ТМТ частью «В» ($r = 0,407$, $p \leq 0,007$). У пациентов с ЛКС корреляции выше 0,3 не обнаружены.

Таким образом, при сравнении разных возрастных групп пациентов с ЛКС наибольшие различия по нейропсихологическим показателям наблюдаются при сравнении с группой старческого возраста, у контрольной группы подобные различия сохраняются только при сравнении среднего и старческого возраста, при сравнении пожилых и людей старческого возраста эти различия во многом нивелируются, сохраняются только различия по показателям управляющих функций. При сравнении нейропсихологических показателей с контрольной группой в разных возрастных группах выявлено, что наибольшее различие наблюдается в группах среднего и пожилого возраста, отмечено, что у пациентов старческого возраста нивелировались различия по показателям управляющих функций.

3.1.7. Заключение по результатам сравнения нейропсихологических показателей пациентов и контрольной группы в разных возрастных группах

Когнитивные нарушения при ЛКС носят преимущественно нейродинамический характер: страдают такие характеристики когнитивных процессов как скорость обработки информации, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, оперативная память [27]. Сравнительный анализ нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС и здоровых лиц показал статистически достоверные отличия по большинству тестов. О подобных различиях нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС сообщают другие авторы [46, 48, 251]. В литературе мало внимания уделяется возрастному аспекту ДУКС. По нашим данным у пациентов среднего и пожилого возраста в основном наблюдаются те же отличия от показателей здоровых, что и по общим группам в целом. У пациентов старческого возраста отличия от показателей контрольной группы касаются тестов, оценивающих скорость психических процессов, зрительно-пространственные функции и память, что

может указывать на особую уязвимость этих функций с возрастом. В контрольной группе отмечалось ухудшение памяти в пожилом и старческом возрасте по сравнению с показателями среднего возраста, тогда как аналогичной динамики у пациентов с ДУКС не было. Это указывает на значимый дефект кратковременной памяти, не зависящий от возраста у пациентов с ДУКС [37]. Корреляционный анализ нейропсихологических показателей здоровых испытуемых с возрастом выявил его связь с ухудшением управляющих функций и памяти. У пациентов с ДУКС помимо связи с возрастом ухудшение управляющих функций и внимания отмечено ухудшение речевых функций, праксиса. При этом не было корреляций возраста с ухудшением памяти, что может указывать на иную причину ухудшения памяти у пациентов, не связанную с возрастом. Слабые корреляции у пациентов с ДУКС вероятно обусловлены близостью показателей в пожилом и старческом возрасте и значительными межиндивидуальными различиями. Отличия нейропсихологических характеристик групп пациентов и здоровых лиц обусловлены главным образом показателями пациентов с ЛКС. Это показывает клиническую значимость выделения данной стадии снижения когнитивных функций.

По данным ряда исследований распространенность СКС увеличивается с возрастом [234]. По нашим данным наиболее значимыми отличиями группы здоровых людей пожилого возраста от группы здоровых среднего возраста были снижение показателей памяти в тесте на запоминание 12 слов, а также некоторое ухудшение выполнения теста на соединение цифр и букв, отражающее снижение управляющих функций. Корреляционный анализ подтвердил связь возраста с состоянием этих когнитивных функций. У пациентов с СКС палитра, связанных с возрастом снижением когнитивных функций, разнообразнее – она включает показатели управляющих, речевых функций, конструктивный праксис. При этом наибольшие различия касались управляющих функций – теста рисования часов и теста на соединение цифр, цифр и букв, тогда как степень достоверности различий по тесту запоминания 12 слов была наименьшей. Последнее обстоятельство может быть связано с ухудшением памяти пациентов среднего возраста, на фоне которого

возрастная динамика выражена меньше. Важно, что при СКС возрастное когнитивное снижение касается большего числа функций, чем у здоровых - в том числе – управляющих, речевых и конструктивных, хотя, как правило, сами пациенты предъявляют жалобы на ухудшение памяти. Корреляционный анализ выявил значимую статистическую связь возраста у пациентов с СКС только с тестом соединения цифр и цифр и букв. В то время, как у здоровых испытуемых получены отрицательные корреляции с возрастом показателей, отражающих динамический праксис, внимание, память и управляющие функции. По-видимому, исходное более значимое снижение когнитивных функций в среднем возрасте и нивелирует отрицательную возрастную динамику.

При сравнении трех возрастных групп пациентов с ЛКС и здоровых испытуемых обнаружено, что у пациентов с ЛКС достоверно хуже результаты нейропсихологического тестирования. При этом наблюдаются значимые различия, касающиеся возрастной динамики когнитивного статуса здоровых людей и пациентов с ЛКС. Было показано, что наиболее устойчивые статистически достоверные различия, отмеченные при сравнении всех трех возрастных групп, касались тестов на память, управляющих функций и интегрального показателя – КШОПС. Об аналогичных изменениях когнитивных функций при «доумеренном», легком когнитивном снижении, преклинической стадии болезни Альцгеймера, сообщают также другие исследователи [251, 276]. По нашим данным наибольшее число различий имелось при сравнении групп среднего возраста (60-74 лет), а самое малое - между группами старческого возраста (75 лет и старше). В сравниваемых группах среднего и пожилого возраста спектр различий был близок по составу. При этом наиболее значимые статистически значимые различия обнаружены в тестах на память и управляющие функции, что указывает на их главную дефектность. Близкая тенденция сохраняется и при сравнении самых старших групп. Таким образом, можно говорить об устойчивом когнитивном дефиците у пациентов с ЛКС разного возраста. Сравнение возрастной динамики когнитивного статуса пациентов с ЛКС и здоровых показало важные различия. В то время как при сравнении показателей групп среднего и пожилого возраста

пациентов с ЛКС различий не обнаружено, у пожилых здоровых людей значительно снижались результаты тестов на память и управляющие функции. Напротив, при наличии различий только по показателям управляющих функций при сравнении групп пожилого и старческого возраста здоровых лиц, у пациентов с ЛКС выявлена более значительная динамика – она касалась ШОЛД, КШОПС и теста повторения цифр в прямом и обратном порядке. То есть помимо естественного возрастного развития лобной дисфункции у здоровых людей, при ЛКС наблюдается ухудшение интегрального показателя когнитивного статуса - КШОПС и функции внимания. Наибольшее число статистически значимых различий у пациентов с ЛКС и здоровых выявилось при сравнении групп среднего и старческого возраста. Но при этом, у здоровых лиц наиболее значительные различия касались тестов на память и управляющие функции, а в группе пациентов с ЛКС имелись различия тестов на скорость психических процессов, зрительно-пространственные функции и память. Из этого видно, что у здоровых лиц наиболее значимая отрицательная динамика когнитивного статуса развивается по достижению пожилого возраста, при этом ухудшаются управляющие функции и память, а у пациентов с ЛКС при отсутствии дальнейшего когнитивного снижения в пожилом возрасте, оно прогрессирует в старческом возрасте – периоде с наибольшим риском развития деменции. Корреляционный анализ подтвердил известную связь снижения памяти, внимания и управляющих функций с возрастом у здоровых людей. У пациентов с ЛКС такой связи не обнаружено, что указывает на иной – патологический генез когнитивной дисфункции.

Патогенез ЛКС в пожилом возрасте, вероятно, связан с возрастным ослаблением внимания, кратковременной памяти, нарушениями управляющих функций [5, 18, 35, 36]. Проведенные исследования показывают, что с возрастом часто ухудшаются показатели памяти, внимания и других когнитивных функций, подобные изменения отмечаются и при отсутствии заболеваний головного мозга [213, 262, 299]. Выраженность возрастных изменений когнитивных функций достаточна индивидуальна и связана с индивидуальными различиями когнитивных способностей здоровых лиц. С возрастом данные различия ещё более

усугубляются. Предполагается, что выраженность возрастного снижения когнитивных способностей может зависеть от генетических факторов, сопутствующих заболеваний и уровня образования [6, 9, 10, 83]. У некоторых пожилых лиц когнитивные способности остаются сопоставимыми с лицами среднего возраста - так называемое "успешное" старение [81, 327]. На практике, большинство пожилых людей имеют несколько хронических сердечно-сосудистых, других соматических и неврологических заболеваний, многие из которых могут отрицательно влиять на когнитивные функции [302]. Чётко разделить вклад собственно возраста и ассоциированных с возрастом заболеваний в формирование когнитивной недостаточности в пожилом возрасте представляется невозможным. Поэтому, с нашей точки зрения, более корректно говорить о синдроме лёгкого когнитивного снижения в пожилом возрасте, имеющим многофакторную этиологию, которая требует уточнения при клиническом обследовании.

3.1.8. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска

Проведено сравнение нейропсихологических показателей в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска (ССФР) в аналогичных по возрасту группах: 182 пациента с сердечно-сосудистыми факторами риска (наличие и выраженность артериальной гипертензии, инфарктов миокарда и сахарного диабета в анамнезе) (средний возраст $59,32 \pm 5,41$ лет) и 101 пациент без них (средний возраст $59,46 \pm 7,04$ лет). По полу и уровню образования группы не различались. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска представлено в Таблице 14.

Таблица 14 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска

| Нейропсихологические показатели | Сердечно-сосудистые факторы риска | Среднее | Достоверность, $p \leq$ |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------|
| Ассоциации литеральные | нет ССФР ¹ | 14,534±4,49 | 0,001* |
| | есть ССФР | 12,75±4,12 | |
| Ассоциации категориальные | нет ССФР | 17,24±4,68 | 0,134 |
| | есть ССФР | 16,37±4,36 | |
| ТМТ часть А ² , сек | нет ССФР | 44,36±17,87 | 0,001* |
| | есть ССФР | 63,25±40,56 | |
| ТМТ часть В ³ , сек | нет ССФР | 110,19±24,68 | 0,003* |
| | есть ССФР | 137,43±46,59 | |
| КШОПС ⁴ , ориентация время | нет ССФР | 4,95±0,22 | 0,848 |
| | есть ССФР | 4,94±0,25 | |
| КШОПС, ориентация место | нет ССФР | 4,87±0,37 | 0,126 |
| | есть ССФР | 4,93±0,25 | |
| КШОПС, повторение | нет ССФР | 3,00±0,00 | 0,999 |
| | есть ССФР | 3,00±0,00 | |
| КШОПС, обратный счет | нет ССФР | 4,92±0,27 | 0,008* |
| | есть ССФР | 4,80±0,48 | |
| КШОПС, память | нет ССФР | 2,47±0,72 | 0,262 |
| | есть ССФР | 2,37±0,77 | |
| КШОПС, название | нет ССФР | 2,00±0,00 | 0,975 |
| | есть ССФР | 2,00±0,00 | |
| КШОПС, фраза | нет ССФР | 0,91±0,29 | 0,764 |
| | есть ССФР | 0,91±0,29 | |
| КШОПС, команда | нет ССФР | 2,97±0,22 | 0,470 |
| | есть ССФР | 2,96±0,24 | |
| КШОПС, чтение | нет ССФР | 1,03±0,41 | 0,320 |
| | есть ССФР | 1,00±0,00 | |
| КШОПС, рисунок | нет ССФР | 1,00±0,56 | 0,017* |
| | есть ССФР | 0,93±0,25 | |
| КШОПС, общий балл | нет ССФР | 29,08±1,02 | 0,128 |
| | есть ССФР | 28,89±0,95 | |
| Тест рисования часов | нет ССФР | 9,44±1,21 | 0,137 |
| | есть ССФР | 9,26±1,32 | |
| ШОЛД ⁵ - концептуализация | нет ССФР | 2,91±0,35 | 0,073 |
| | есть ССФР | 2,93±0,29 | |

Продолжение Таблицы 14

| | | | |
|--|-----------|-------------|--------|
| ШОЛД - беглость речи | нет ССФР | 2,90±0,37 | 0,001* |
| | есть ССФР | 2,80±0,51 | |
| ШОЛД - праксис | нет ССФР | 2,48±0,75 | 0,110 |
| | есть ССФР | 2,32±0,80 | |
| ШОЛД - реакция выбора простая | нет ССФР | 2,95±0,22 | 0,536 |
| | есть ССФР | 2,97±0,18 | |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | нет ССФР | 2,87±0,34 | 0,002* |
| | есть ССФР | 2,79±0,46 | |
| ШОЛД - хватательные рефлексy | нет ССФР | 3,00±0,00 | 0,008* |
| | есть ССФР | 2,98±0,13 | |
| ШОЛД общий балл | нет ССФР | 17,12±1,05 | 0,017* |
| | есть ССФР | 16,73±1,54 | |
| Бостонский тест называния (семантические подсказки) | нет ССФР | 38,91±1,08 | 0,111 |
| | есть ССФР | 38,39±1,71 | |
| Бостонский тест называния (фонематические подсказки) | нет ССФР | 38,61±1,20 | 0,110 |
| | есть ССФР | 38,06±1,71 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | нет ССФР | 8,22±1,50 | 0,038* |
| | есть ССФР | 7,76±1,14 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | нет ССФР | 3,52±1,35 | 0,509 |
| | есть ССФР | 3,69±1,24 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | нет ССФР | 11,72±0,63 | 0,001* |
| | есть ССФР | 11,45±0,85 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | нет ССФР | 8,33±1,72 | 0,71 |
| | есть ССФР | 7,95±1,48 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | нет ССФР | 3,51±1,68 | 0,302 |
| | есть ССФР | 3,63±1,45 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | нет ССФР | 11,81±0,47 | 0,005* |
| | есть ССФР | 11,55±1,12 | |
| Шкала депрессии Бэка | нет ССФР | 18,61±8,46 | 0,215 |
| | есть ССФР | 16,50±8,38 | |
| Личная тревожность по шкале Спилбергера | нет ССФР | 50,62±7,95 | 0,182 |
| | есть ССФР | 50,60±3,51 | |
| Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера | нет ССФР | 47,23±8,71 | 0,333 |
| | есть ССФР | 43,40±12,86 | |
| Тест повторения цифр вперед | нет ССФР | 6,41±1,33 | 0,779 |
| | есть ССФР | 6,27±1,28 | |

Продолжение Таблицы 14

| | | | |
|---|-----------|------------|-------|
| Тест повторения цифр назад | нет ССФР | 4,43±1,57 | 0,163 |
| | есть ССФР | 4,12±1,22 | |
| Тест повторения цифр, общий балл | нет ССФР | 10,86±2,59 | 0,213 |
| | есть ССФР | 10,42±2,03 | |
| Примечание | | | |
| ¹ ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска | | | |
| ² тест последовательного соединения цифр | | | |
| ³ тест последовательного соединения цифр и букв | | | |
| ⁴ КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса | | | |
| ⁵ ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции | | | |
| ^б * достоверность различий между группами, $p \leq 0,05$ | | | |

Пациенты без сердечно-сосудистых факторов риска достоверно лучше выполняли тест на называние литеральных ассоциаций, набирали более высокий балл по ШОЛД, лучше справились с тестом последовательного соединения цифр (ТМТ часть А) и тестом последовательного соединения цифр и букв (ТМТ часть В). Так же пациенты без ССФР лучше справлялись с обратным счетом и тестом на конструктивный праксис из шкалы КШОПС по сравнению с пациентами с ССФР. При исследовании теста на память «12 слов» было обнаружено, что пациенты без сердечно-сосудистых факторов риска набрали более высокий общий балл при непосредственном воспроизведении по сравнению с пациентами с сердечно-сосудистыми факторами риска. Аналогичная картина наблюдалась и при отсроченном воспроизведении: пациенты без сердечно-сосудистых факторов риска по сравнению с пациентами с сердечно-сосудистыми факторами риска. По остальным показателям группы не различались.

Было проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением без сердечно-сосудистых факторов риска и контрольной группы (Таблица 15).

Таблица 15 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением без сердечно-сосудистых факторов риска и контрольной группы

| Нейропсихологический показатель | Группа | Среднее | Достоверность, $p \leq$ |
|---------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------------|
| Ассоциации литеральные | норма | 15,29±3,05 | 0,004* |
| | ДУКС ¹ | 13,77±4,67 | |
| Ассоциации категориальные | норма | 16,73±3,01 | 0,443 |
| | ДУКС | 16,32±4,79 | |
| ТМТ часть А ² , сек | норма | 48,68±10,09 | 0,048* |
| | ДУКС | 56,73±32,54 | |
| ТМТ часть В ³ , сек | норма | 145,69±26,90 | 0,272 |
| | ДУКС | 134,54±48,16 | |
| ШОЛД ⁴ - концептуализация | норма | 2,81±0,45 | 0,059 |
| | ДУКС | 2,92±0,31 | |
| ШОЛД - беглость речи | норма | 2,98±0,14 | 0,001* |
| | ДУКС | 2,83±0,49 | |
| ШОЛД - праксис | норма | 2,65±0,67 | 0,021* |
| | ДУКС | 2,37±0,83 | |
| ШОЛД - реакция выбора простая | норма | 3,00±0,00 | 0,001* |
| | ДУКС | 2,93±0,26 | |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | норма | 2,90±0,31 | 0,158 |
| | ДУКС | 2,81±0,46 | |
| ШОЛД - хватательные рефлексы | норма | 3,00±0,00 | 0,319 |
| | ДУКС | 2,99±0,08 | |
| ШОЛД общий балл | норма | 17,19±0,81 | 0,020* |
| | ДУКС | 16,86±1,34 | |
| КШОПС ⁵ , ориентация время | норма | 4,97±0,18 | 0,452 |
| | ДУКС | 4,95±0,23 | |
| КШОПС, ориентация место | норма | 4,90±0,35 | 0,873 |
| | ДУКС | 4,91±0,33 | |
| КШОПС, повторение | норма | 3,00±0,00 | 0,531 |
| | ДУКС | 3,00±0,00 | |
| КШОПС, обратный счет | норма | 4,87±0,34 | 0,155 |
| | ДУКС | 4,84±0,41 | |
| КШОПС, память | норма | 2,65±0,60 | 0,319 |
| | ДУКС | 2,51±0,67 | |
| КШОПС, название | норма | 2,00±0,00 | 0,791 |
| | ДУКС | 1,99±0,08 | |
| КШОПС, фраза | норма | 0,87±0,34 | 0,121 |
| | ДУКС | 0,88±0,32 | |

Продолжение Таблицы 15

| | | | |
|--|-------|-------------|---------|
| КШОПС, команда | норма | 2,98±0,13 | 0,319 |
| | ДУКС | 2,94±0,29 | |
| КШОПС, чтение | норма | 1,00±0,00 | 0,319 |
| | ДУКС | 1,03±0,33 | |
| КШОПС, рисунок | норма | 1,00±0,00 | 0,972 |
| | ДУКС | 0,99±0,08 | |
| КШОПС, общий балл | норма | 29,28±0,78 | 0,005* |
| | ДУКС | 28,95±1,05 | |
| Тест рисования часов | норма | 9,67±0,47 | 0,036* |
| | ДУКС | 9,47±1,00 | |
| Бостонский тест называния (семантические подсказки) | норма | 1,14±0,93 | 0,002* |
| | ДУКС | 1,33±1,81 | |
| Бостонский тест называния (фонематические подсказки) | норма | 1,64±0,91 | 0,017* |
| | ДУКС | 1,58±1,79 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | норма | 9,37±1,66 | 0,0001* |
| | ДУКС | 7,71±1,65 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | норма | 2,50±1,58 | 0,0001* |
| | ДУКС | 3,93±1,56 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | норма | 11,86±0,41 | 0,001* |
| | ДУКС | 11,51±0,87 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | норма | 9,28±1,29 | 0,0001* |
| | ДУКС | 7,78±1,88 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | норма | 2,60±1,30 | 0,000* |
| | ДУКС | 3,83±1,90 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | норма | 11,89±0,32 | 0,004* |
| | ДУКС | 11,50±1,26 | |
| Шкала депрессии Бэка | норма | 9,14±7,20 | 0,015* |
| | ДУКС | 18,12±8,52 | |
| Личная тревожность по шкале Спилбергера | норма | 37,31±8,85 | 0,003* |
| | ДУКС | 50,33±9,58 | |
| Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера | норма | 37,90±9,18 | 0,013* |
| | ДУКС | 46,89±12,01 | |
| Тест повторения цифр вперед | норма | 7,89±1,08 | 0,000* |
| | ДУКС | 6,23±1,31 | |
| Тест повторения цифр назад | норма | 5,78±1,44 | 0,001* |
| | ДУКС | 4,39±1,25 | |
| Тест повторения цифр, общий балл | норма | 13,67±2,35 | 0,000* |

Продолжение Таблицы 15

| | | | |
|---|------|------------|--|
| | ДУКС | 10,67±2,21 | |
| Примечание | | | |
| ¹ ДУКС-Доумеренное когнитивное снижение | | | |
| ² -тест последовательного соединения цифр | | | |
| ³ - тест последовательного соединения цифр и букв | | | |
| ⁴ - ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции | | | |
| ⁵ - КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса | | | |
| ⁶ *-достоверность различий между группами, $p \leq 0,05$ | | | |

При сравнении пациентов с ДУКС без ССФР с контрольной группой было выявлено, что пациенты хуже справлялись с тестами на оценку нейродинамики (тест соединения цифр, тест на беглость речи), управляющих функций (динамический праксис, реакция выбора, общий балл по ШОЛД), зрительно-пространственные функции (тест рисования часов), речевые функции (Бостонский тест называния), памяти (как при непосредственном, так и отсроченном воспроизведении теста «12 слов»), внимания (тест повторения цифр в прямом и обратном порядке). Кроме того, у пациентов статистически достоверно более выражены эмоционально-аффективные нарушения (депрессия и тревожность) по сравнению с нормой (Таблица 15).

С целью выявления наиболее значимых факторов, влияющих на когнитивный дефицит использовался один из методов машинного обучения - дерева классификации (деревья решений). При построении дерева классификации было выявлено, что максимальное влияние на выраженность когнитивного дефицита среди ССФР имеет артериальная гипертензия, $p \leq 0,0001$ (Рисунок 5).

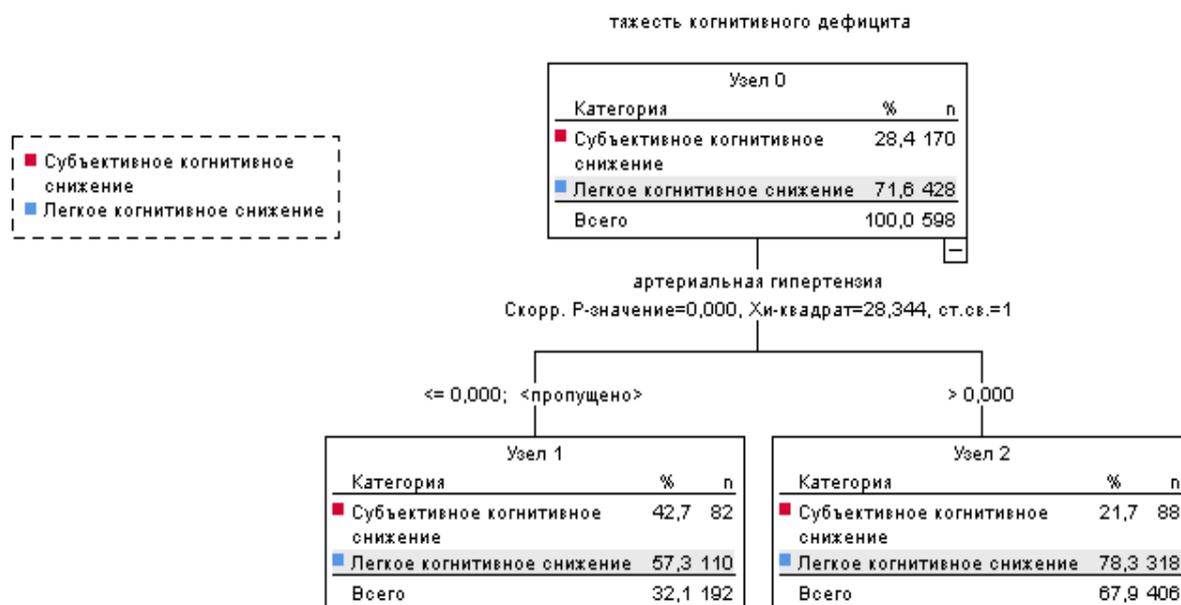


Рисунок 5 - Дерево классификации при анализе влияния сердечно-сосудистых факторов риска на выраженность когнитивного дефицита

Как видно из Рисунка 5 результаты многофакторного анализа показали, что артериальная гипертензия является ведущим фактором риска у 20% пациентов с СКС и 78% с ЛКС.

При корреляционном анализе были обнаружены отрицательные корреляции наличия ССФР с названием литеральных ($r = - 0,198, p \leq 0,0001$) и категориальных ($r = - 0,168, p \leq 0,0001$) ассоциаций, общим баллом КШОПС ($r = - 0,146, p \leq 0,001$), обратным счетом ($r = - 0,130, p \leq 0,03$), тестом на конструктивный праксис из КШОПС ($r = - 0,135, p \leq 0,024$), общим баллом ШОЛД ($r = - 0,204, p \leq 0,0001$) и показателями памяти при непосредственном воспроизведении (общий балл) ($r = - 0,171, p \leq 0,017$) и отсроченном воспроизведении ($r = - 0,141, p \leq 0,045$); положительные корреляции с тестом ТМТ частью А ($r = 0,374, p \leq 0,0001$) и ТМТ частью В ($r = 0,282, p \leq 0,008$).

Было проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов с СКС. Для исключения влияния возрастного фактора проведено сравнение сходных

по возрасту групп: 24 пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска (средний возраст $66,62 \pm 2,78$ лет) и 29 пациентов без них (средний возраст $64,9 \pm 4,47$ лет). Сравнение групп пациентов с наличием этих факторов риска и без них достоверных отличий не выявило.

Было проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ЛКС в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска. Для исключения влияния возрастного фактора проведено сравнение сходных по возрасту групп: 134 пациента с сердечно-сосудистыми факторами риска (средний возраст $63,69 \pm 6,93$ года) и 91 пациент без них (средний возраст $62,29 \pm 8,14$ лет). По полу и уровню образования группы достоверно не различались. По данным нейропсихологического исследования пациенты без сердечно-сосудистых факторов риска достоверно лучше ($p \leq 0,007$) выполняли тест на называние литеральных ассоциаций ($12,98 \pm 3,7$) и ($11,59 \pm 3,5$), набрали более высокий балл по ШОЛД ($16,8 \pm 1,00$ и $16,5 \pm 0,95$ соответственно, $p < 0,03$), лучше выполняли тест рисования часов ($9,39 \pm 1,07$ и $8,98 \pm 1,47$, $p < 0,004$) и больше называли слов при непосредственном воспроизведении ($6,96 \pm 1,07$ и $7,65 \pm 1,45$, $p < 0,01$). По остальным показателям группы не различались.

3.1.9. Заключение по результатам сравнения нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска

При проведении анализа нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС с сердечно-сосудистыми факторами риска корреляций с возрастом не обнаружено, что может свидетельствовать о том, что изменение данных нейропсихологических показателей связано с неблагоприятным воздействием ССФР на когнитивный статус. Влияние ССФР на когнитивный статус подтверждается многими исследователями [78, 120, 136, 178, 195, 243]. При сравнении нейропсихологических показателей группы пациентов с ДУКС в

зависимости от ССФР было выявлено, что пациенты с ДУКС и ССФР статистически достоверно отличались от показателей группы без ССФР по тестам на оценку нейродинамики, управляющих функций и памяти. Наличие связи когнитивного снижения с отягощенностью ССФР указывает на их роль в ухудшении когнитивных функций при ДУКС (преимущественно нейродинамических и управляющих функций). Показатели пациентов без ССФР отличались от характеристик контрольной группы по большинству нейропсихологических показателей, что согласуется с полученными нами результатами при анализе когнитивных функций пациентов с ЛКС. Это может объясняться тем, что большинство пациентов с ССФР составляли пациенты с ЛКС. Анализ возможного влияния сосудистых факторов риска при ЛКС показал их связь с ухудшением, главным образом, управляющих функций. Это согласуется с известными данными о характере когнитивной дисфункции при цереброваскулярных расстройствах [66, 146]. В ряде исследований было показано, что артериальная гипертензия у пожилых людей является потенциальным фактором риска развития болезни Альцгеймера [172, 280, 296, 326]. В нашем исследовании было показано, что артериальная гипертензия также является ведущим фактором риска когнитивного снижения.

3.1.10. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия эмоционально-аффективных расстройств

На основании клинической оценки и показателей, оценивающих эмоциональное состояние пациентов с ДУКС (шкала депрессии Бека, шкала тревожности Спилбергера) были выделены группа с эмоциональными расстройствами (ЭР) и группа без ЭР (Таблица 16).

Таблица 16 - Сравнение нейропсихологических и эмоционально-аффективных показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от наличия эмоциональных расстройств

| Нейропсихологический показатель | Наличие эмоциональных расстройств | Значение | Достоверность $p \leq$ |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Число пациентов, чел. | нет ЭР ¹ | 260 | |
| | есть ЭР | 215 | |
| Возраст, лет | нет ЭР | 64,86±7,67 | 0,189 |
| | есть ЭР | 63,83 ± 7,97 | |
| Пол, чел | нет ЭР | Муж 87 (33,5%) Жен 173 (66,5%) | 0,001* |
| | есть ЭР | Муж 44 (20,5%) Жен 171 (79,5%) | |
| Ассоциации литеральные | нет ЭР | 15,05±4,13 | 0,118 |
| | есть ЭР | 13,33±4,43 | |
| Ассоциации категориальные | нет ЭР | 18,32±3,35 | 0,090 |
| | есть ЭР | 16,73±4,30 | |
| ГМТ часть А ² , сек | нет ЭР | 46,79±11,16 | 0,001* |
| | есть ЭР | 50,19±23,18 | |
| ГМТ часть В ³ , сек | нет ЭР | 110,27±23,93 | 0,047* |
| | есть ЭР | 138,90±71,23 | |
| КШОПС ⁴ , ориентация время | нет ЭР | 4,95±0,23 | 0,579 |
| | есть ЭР | 4,91±0,33 | |
| КШОПС, ориентация место | нет ЭР | 4,79±0,42 | 0,008* |
| | есть ЭР | 4,96±0,19 | |
| КШОПС, повторение | нет ЭР | 3,00±0,00 | 0,384 |
| | есть ЭР | 3,00±0,00 | |
| КШОПС, обратный счет | нет ЭР | 4,95±0,23 | 0,179 |
| | есть ЭР | 4,86±0,42 | |
| КШОПС, память | нет ЭР | 2,68±0,48 | 0,045* |
| | есть ЭР | 2,49±0,77 | |
| КШОПС, название | нет ЭР | 2,00±0,00 | 0,544 |
| | есть ЭР | 2,00±0,00 | |
| КШОПС, фраза | нет ЭР | 1,00±0,00 | 0,320 |
| | есть ЭР | 0,95±0,22 | |
| КШОПС, команда | нет ЭР | 2,90±0,46 | 0,628 |
| | есть ЭР | 2,96±0,25 | |
| КШОПС, чтение | нет ЭР | 1,00±0,00 | 0,349 |
| | есть ЭР | 1,05±0,45 | |

Продолжение Таблицы 16

| | | | |
|---|---------|------------|--------|
| КШОПС, рисунок | нет ЭР | 1,00±0,00 | 0,620 |
| | есть ЭР | 1,00±0,00 | |
| КШОПС, общий балл | нет ЭР | 29,32±0,67 | 0,349 |
| | есть ЭР | 29,14±0,93 | |
| Тест рисования часов | нет ЭР | 9,85±0,37 | 0,008* |
| | есть ЭР | 9,39±1,31 | |
| ШОЛД ⁵ - концептуализация | нет ЭР | 3,00±0,00 | 0,103 |
| | есть ЭР | 2,95±0,27 | |
| ШОЛД - беглость речи | нет ЭР | 2,90±0,32 | 0,364 |
| | есть ЭР | 2,81±0,51 | |
| ШОЛД - праксис | нет ЭР | 2,58±0,77 | 0,530 |
| | есть ЭР | 2,46±0,71 | |
| ШОЛД - реакция выбора простая | нет ЭР | 3,00±0,00 | 0,159 |
| | есть ЭР | 2,98±0,16 | |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | нет ЭР | 2,84±0,35 | 0,848 |
| | есть ЭР | 2,86±0,38 | |
| ШОЛД - хватательные рефлексы | нет ЭР | 3,00±0,00 | 0,320 |
| | есть ЭР | 2,99±0,11 | |
| ШОЛД общий балл | нет ЭР | 17,32±0,82 | 0,258 |
| | есть ЭР | 17,06±1,00 | |
| Бостонский тест названия (семантические подсказки) | нет ЭР | 38,40±1,90 | 0,781 |
| | есть ЭР | 38,58±1,14 | |
| Бостонский тест названия (фонематические подсказки) | нет ЭР | 38,80±1,32 | 0,847 |
| | есть ЭР | 38,71±1,04 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | нет ЭР | 8,18±1,72 | 0,950 |
| | есть ЭР | 8,15±1,41 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | нет ЭР | 3,55±1,57 | 0,900 |
| | есть ЭР | 3,48±1,34 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | нет ЭР | 11,70±0,66 | 0,424 |
| | есть ЭР | 11,56±0,79 | |

Продолжение Таблицы 16

| | | | |
|--|---------|-------------|---------|
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | нет ЭР | 8,55±1,51 | 0,286 |
| | есть ЭР | 7,93±1,75 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | нет ЭР | 3,09±1,30 | 0,151 |
| | есть ЭР | 3,85±1,73 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | нет ЭР | 11,80±0,41 | 0,278 |
| | есть ЭР | 11,61±1,25 | |
| Депрессия по НПО ⁶ | нет ЭР | 0,00±0,00 | 0,0001* |
| | есть ЭР | 5,74±4,38 | |
| Тревога по НПО | нет ЭР | 2,00±4,19 | 0,001* |
| | есть ЭР | 7,06±4,63 | |
| Общий балл НПО | нет ЭР | 5,20±11,08 | 0,0001* |
| | есть ЭР | 18,89±11,25 | |
| Шкала депрессии Бэка | нет ЭР | 7,58±5,60 | 0,0001* |
| | есть ЭР | 18,56±7,47 | |
| Личная тревожность по шкале Спилбергера | нет ЭР | 33,0±0,0 | 0,011* |
| | есть ЭР | 53,46±7,28 | |
| Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера | нет ЭР | 40,33±11,91 | 0,119 |
| | есть ЭР | 49,63±8,99 | |
| Примечание | | | |
| ¹ ЭР- эмоциональные расстройства | | | |
| ² тест последовательного соединения цифр | | | |
| ³ тест последовательного соединения цифр и букв | | | |
| ⁴ КШОПС –краткая шкала оценки психического статуса | | | |
| ⁵ ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции | | | |
| ⁶ НПО – нейропсихиатрический опросник | | | |
| ⁷ *достоверность различий между группами, p≤0,05 | | | |

При оценке по шкале Спилбергера тревожность интерпретировалась следующим образом: до 30 баллов – низкая тревожность, 31 - 44 балла - умеренная; 45 и более баллов- высокая тревожность. При оценке депрессии по шкале Бэка использовались следующие критерии оценки: 0-9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов, 10-15 баллов – легкая депрессия (субдепрессия), 16-19

баллов – умеренная депрессия, 20-29 баллов – выраженная депрессия (средней тяжести), 30-63 балла – тяжелая депрессия.

Среди пациентов с ЭР женщин отмечалось достоверно ($p \leq 0,001$) больше (почти 80%) по сравнению с группой без ЭР (66%). При анализе нейропсихологических показателей было выявлено, что пациенты с ЭР справились хуже с тестом рисования часов по сравнению с пациентами без ЭР. Были выявлены достоверные различия по выполнению теста ГМТ части А и части В -пациенты без ЭР быстрее справлялись с этим тестом, так же пациенты без ЭР лучше выполняли субтест на память из КШОПС по сравнению с пациентами с ЭР. По другим нейропсихологическим показателям группы статистически достоверно не различались. Корреляционный анализ нейропсихологических характеристик и показателей тревоги и депрессии не выявил значимых корреляций нейропсихологических показателей в этих группах.

Проведено сравнение нейропсихологических показателей в группах пациентов с наличием депрессии, которая включала 85 человек (средний возраст $57,92 \pm 6,20$ лет) и без депрессии -60 человек (средний возраст $56,9 \pm 5,11$ лет) (Таблица 17).

Таблица 17 - Сравнение нейропсихологических показателей в группах пациентов в зависимости от наличия депрессии

| Показатель | Наличие депрессии | Среднее | Среднеквадратичное отклонение | p |
|---------------------------------|-------------------|---------|-------------------------------|--------|
| КШОПС ¹ , общий балл | нет депрессии | 29,3158 | 0,67104 | 0,411 |
| | есть депрессия | 29,2535 | 0,75059 | |
| ШОЛД ² , общий балл | нет депрессии | 17,3158 | 0,82007 | 0,339 |
| | есть депрессия | 17,2958 | 0,72495 | |
| Ассоциации литеральные | нет депрессии | 15,0526 | 4,12948 | 0,895 |
| | есть депрессия | 13,9014 | 4,18895 | |
| Ассоциации категориальные | нет депрессии | 18,3158 | 3,35083 | 0,514 |
| | есть депрессия | 17,2754 | 3,77252 | |
| КШОПС, ориентация время | нет депрессии | 4,9474 | 0,22942 | 0,416 |
| | есть депрессия | 4,9155 | 0,32717 | |
| КШОПС, ориентация место | нет депрессии | 4,7895 | 0,41885 | 0,000* |

Продолжение Таблицы 17

| | | | | |
|--|----------------|----------|----------|--------|
| | есть депрессия | 4,9718 | 0,16663 | |
| КШОПС, обратный счет | нет депрессии | 4,9474 | 0,22942 | 0,157 |
| | есть депрессия | 4,8873 | 0,36053 | |
| КШОПС, память | нет депрессии | 2,6842 | 0,47757 | 0,051 |
| | есть депрессия | 2,5493 | 0,73268 | |
| КШОПС, фраза | нет депрессии | 1,0000 | 0,00000 | 0,061 |
| | есть депрессия | ,9577 | 0,20260 | |
| КШОПС, команда | нет депрессии | 2,8947 | 0,45883 | 0,047* |
| | есть депрессия | 2,9718 | 0,23736 | |
| КШОПС, чтение | нет депрессии | 1,0000 | 0,00000 | 0,299 |
| | есть депрессия | 1,0563 | 0,47471 | |
| КШОПС, рисунок | нет депрессии | ,9474 | 0,22942 | 0,047* |
| | есть депрессия | ,9859 | 0,11868 | |
| Тест рисования часов | нет депрессии | 9,8500 | 0,36635 | 0,843 |
| | есть депрессия | 9,4507 | 1,27379 | |
| ШОЛД, беглость речи | нет депрессии | 2,8947 | 0,31530 | 0,432 |
| | есть депрессия | 2,8873 | 0,36053 | |
| ШОЛД, праксис | нет депрессии | 2,5789 | 0,76853 | 0,143 |
| | есть депрессия | 2,5211 | 0,67314 | |
| ШОЛД, реакция выбора простая | нет депрессии | 3,0000 | 0,00000 | 0,439 |
| | есть депрессия | 2,9859 | 0,11868 | |
| ШОЛД, реакция выбора усложненная | нет депрессии | 2,8421 | 0,37463 | 0,041* |
| | есть депрессия | 2,9014 | 0,30023 | |
| Бостонский тест называния (семантические подсказки) | нет депрессии | 38,4000 | 1,89737 | 0,143 |
| | есть депрессия | 38,6818 | 1,12911 | |
| Бостонский тест называния (фонематические подсказки) | нет депрессии | 38,8000 | 1,31656 | 0,439 |
| | есть депрессия | 38,6364 | 1,04860 | |
| ТМТ ³ часть А, сек | нет депрессии | 46,7857 | 11,15746 | 0,041* |
| | есть депрессия | 47,3898 | 18,77546 | |
| ТМТ ⁴ часть В, сек | нет депрессии | 138,9000 | 71,22492 | 0,002* |
| | есть депрессия | 111,2381 | 24,07884 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | нет депрессии | 8,1818 | 1,72152 | 0,567 |
| | есть депрессия | 8,3636 | 1,36436 | |

Продолжение Таблицы 17

| | | | | |
|--|----------------|---------|---------|--------|
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | нет депрессии | 3,5455 | 1,57249 | 0,536 |
| | есть депрессия | 3,3182 | 1,28680 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | нет депрессии | 11,7000 | 0,65695 | 0,632 |
| | есть депрессия | 11,6324 | 0,66701 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | нет депрессии | 8,5455 | 1,50756 | 0,309 |
| | есть депрессия | 8,0909 | 1,84930 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | нет депрессии | 3,0909 | 1,30035 | 0,035* |
| | есть депрессия | 3,7273 | 1,85631 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | нет депрессии | 11,8000 | 0,41039 | 0,517 |
| | есть депрессия | 11,7647 | 0,54956 | |
| Примечание | | | | |
| 1- КШОПС –краткая шкала оценки психического статуса | | | | |
| 2 - ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции | | | | |
| 3- тест последовательного соединения цифр | | | | |
| 4- тест последовательного соединения цифр и букв | | | | |
| 5*-достоверность различий между группами, $p \leq 0,05$ | | | | |

При сравнении нейропсихологических показателей в зависимости от наличия депрессии было выявлено, что пациенты с депрессией достоверно хуже справляются с отдельными субтестами КШОПС (ориентацией в месте, выполнением 3-х этапной команды и рисунком), усложненной реакцией выбора из ШОЛД и тесту на память. Наибольшая степень достоверности отмечена по тестам, оценивающим скорость психических реакций и управляющие функции (тесту соединения цифр и букв).

Проведено сравнение нейропсихологических показателей в группах пациентов с наличием тревожности, которая включала 96 человек (средний возраст $60,50 \pm 5,53$ лет) и без тревожности -54 человека (средний возраст $59,79 \pm 5,47$ лет) (Таблица 18).

Таблица 18 - Сравнение нейропсихологических показателей в группах пациентов в зависимости от наличия депрессии

| Показатель | Наличие тревоги | Среднее | Среднеквадратичное отклонение | p |
|---|------------------|---------|-------------------------------|---------|
| КШОПС ¹ , общий балл | нет тревожности | 29,5778 | ,62118 | 0,009* |
| | есть тревожность | 29,3056 | ,82183 | |
| ШОЛД ² , общий балл | нет тревожности | 17,3556 | ,71209 | 0,320 |
| | есть тревожность | 17,1579 | ,82286 | |
| Ассоциации литеральные | нет тревожности | 15,2889 | 3,75755 | 0,609 |
| | есть тревожность | 14,5143 | 3,45876 | |
| Ассоциации категориальные | нет тревожности | 17,1591 | 3,12487 | 0,770 |
| | есть тревожность | 16,3158 | 2,89553 | |
| КШОПС, ориентация время | нет тревожности | 4,9375 | ,24593 | 0,155 |
| | есть тревожность | 4,8750 | ,34157 | |
| КШОПС, ориентация место | нет тревожности | 4,9063 | ,29614 | 0,465 |
| | есть тревожность | 4,9375 | ,25000 | |
| КШОПС, обратный счет | нет тревожности | 4,9375 | ,24593 | 0,035* |
| | есть тревожность | 5,0000 | ,00000 | |
| КШОПС, память | нет тревожности | 2,8750 | ,33601 | 0,0001* |
| | есть тревожность | 2,5625 | ,96393 | |
| КШОПС, фраза | нет тревожности | ,9688 | ,17678 | 0,153 |
| | есть тревожность | 1,0000 | ,00000 | |
| КШОПС, команда | нет тревожности | 3,0000 | ,00000 | 0,004* |
| | есть тревожность | 2,8750 | ,50000 | |
| КШОПС, рисунок | нет тревожности | ,9375 | ,24593 | 0,035* |
| | есть тревожность | 1,0000 | ,00000 | |
| Тест рисования часов | нет тревожности | 9,7391 | ,57483 | 0,375 |
| | есть тревожность | 9,6667 | ,58554 | |
| ШОЛД, концептуализация | нет тревожности | 2,9375 | ,24593 | 0,135 |
| | есть тревожность | 3,0000 | ,00000 | |
| ШОЛД, беглость речи | нет тревожности | 2,9063 | ,29614 | 0,465 |
| | есть тревожность | 2,9375 | ,25000 | |
| ШОЛД, праксис | нет тревожности | 2,6563 | ,70066 | 0,488 |
| | есть тревожность | 2,5000 | ,73030 | |
| ШОЛД, реакция выбора усложненная | нет тревожности | 2,9063 | ,29614 | 0,465 |
| | есть тревожность | 2,9375 | ,25000 | |
| Бостонский тест называния (семантические подсказки) | нет тревожности | 6,6818 | 18,68125 | 0,078 |
| | есть тревожность | 8,0000 | 15,08948 | |

Продолжение Таблицы 18

| | | | | |
|---|------------------|----------|----------|--------|
| Бостонский тест называния (фонематические подсказки) | нет тревожности | 6,7273 | 18,61945 | 0,091 |
| | есть тревожность | 8,4444 | 14,97006 | |
| ТМТ ³ часть А, сек | нет тревожности | 47,6571 | 13,36136 | 0,064 |
| | есть тревожность | 49,5000 | 9,91250 | |
| ТМТ ⁴ часть В, сек | нет тревожности | 125,4400 | 38,63729 | 0,467 |
| | есть тревожность | 150,8333 | 41,02986 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | нет тревожности | 9,7308 | 1,68660 | 0,858 |
| | есть тревожность | 9,3871 | 1,64676 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | нет тревожности | 2,2308 | 1,65669 | 0,510 |
| | есть тревожность | 2,4839 | 1,48034 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | нет тревожности | 11,8667 | 0,45726 | 0,633 |
| | есть тревожность | 11,8889 | 0,39841 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | нет тревожности | 9,6154 | 0,94136 | 0,003* |
| | есть тревожность | 8,7419 | 1,56988 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | нет тревожности | 2,3077 | 0,78838 | 0,004* |
| | есть тревожность | 3,0645 | 1,54780 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | нет тревожности | 11,8889 | 0,31782 | 0,039* |
| | есть тревожность | 10,8056 | 0,40139 | |
| Примечание | | | | |
| 1- КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса | | | | |
| 2 - ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции | | | | |
| 3 - тест последовательного соединения цифр | | | | |
| 4 - тест последовательного соединения цифр и букв | | | | |
| 5*- достоверность различий между группами, $p \leq 0,05$ | | | | |

При сравнении нейропсихологических показателей в зависимости от наличия тревожности было выявлено, что пациенты с тревожностью достоверно хуже

справляются с с отдельными субтестами КШОПС (обратным счетом, субтестом на память, выполнением 3-х этапной команды и рисунком), и тестом на память 12 слов.

На основании клинической оценки эмоционального состояния пациентов с СКС были выделены группа с эмоциональными расстройствами и группа без эмоциональных расстройств. Группа без ЭР включала 52 пациента - 26 мужчин (41,9%) и 36 женщин (58,1%), средний возраст которых составил $59,37 \pm 12,31$ лет. Группа с ЭР включала 98 человек, среди пациентов было 76 женщин (77,6%) и 22 мужчин (22,4%), средний возраст группы составил $56,38 \pm 12,31$ лет. Среди пациентов с ЭР женщин отмечалось достоверно ($p \leq 0,02$) больше (78%) по сравнению с группой без ЭР (58%). По нейропсихологическим показателям группы статистически достоверно не различались. Корреляционный анализ нейропсихологических характеристик и показателей тревоги и депрессии не выявил значимых корреляций в этих группах.

На основании клинической оценки эмоционального состояния пациентов с ЛКС были выделены группа с эмоциональными расстройствами и группа без эмоциональных расстройств (ЭР). Группа с ЭР включала 99 человек, среди пациентов было 81 женщина (81,8%) и 18 мужчин (18,2%), средний возраст группы составил $62,2 \pm 8,3$ лет. Для исключения влияния возрастного фактора и уровня образования среди пациентов без ЭР была подобрана аналогичная группа пациентов. Группа без ЭР включала 113 пациентов - 38 мужчин (33,6%) и 75 женщин (66,4%), средний возраст которых составил $63,7 \pm 6,5$ года. Среди пациентов с ЛКС среднего возраста (1 возрастная группа 45-59 лет, включала 71 пациента) 38 пациентов (53,5%) имели ЭР. Среди пациентов пожилого возраста (2 возрастная группа 60-74 лет, включала 180 пациентов) группа с ЭР состояла из 49 человек (27,2%). В III возрастной группе (старше 75 лет, включала 69 человек) только у 9 человек (13%) отмечались ЭР. Среди пациентов с ЭР женщин отмечалось достоверно ($p \leq 0,02$) больше. Пациенты без ЭР достоверно лучше выполняли часть А теста ТМТ ($48,17 \pm 3,45$ сек и $64,35 \pm 6,01$ сек, $p \leq 0,023$) по сравнению с пациентами с ЭР. Также пациенты без ЭР показали лучший результат

теста на память из КШОПС ($2,73 \pm 0,5$ и $2,28 \pm 0,8$ соответственно, $p \leq 0,023$) по сравнению с пациентами с ЭР.

3.1.11. Заключение по результатам сравнения нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от наличия эмоционально-аффективных расстройств

Полученные нами результаты показывают, что при ЭР прежде всего страдают нейродинамические функции, что согласуется с данными других исследований [87]. Данные изменения когнитивного статуса у пациентов с эмоционально-аффективными расстройствами могут быть связаны с негативным влиянием эмоционального состояния на избирательность внимания. Полученные данные анализа отдельно по группам с депрессией и тревогой сходны с результатами исследования общей группы пациентов с ДУКС и показывают нарушение нейродинамики когнитивных процессов при ЭР. У пациентов с депрессией также были выявлены нарушения управляющих функций, чего не отмечено при наличии тревожности. Депрессивные расстройства и когнитивная дисфункция могут быть проявлениями общих структурных, биохимических и нейрофизиологических изменений в центральной нервной системе. В некоторых теориях постулируется «общая нехватка когнитивных ресурсов» при ЭР, из-за чего пациенты плохо справляются с когнитивными задачами, требующими значительных усилий, так, при депрессии обнаруживается так называемый «депрессивный сдвиг», который затрагивает сферу внимания, мышления, памяти и прогнозирования [197]. В основе указанных проявлений депрессии лежат нарушения механизмов оценки информации, которые приводят к тому, что у больных начинают преобладать негативные установки. При эмоционально-аффективных расстройствах отмечается снижение активности и скорости познавательной деятельности: все когнитивные процессы осуществляются в замедленном темпе, что согласуется с полученными нами данными. Пациенты становятся медлительными, любая мнестическая, интеллектуальная и двигательная

активность требует у них больше времени, чем в норме. По нашим данным нарушения памяти при наличии тревожности отмечаются в большей степени, чем при наличии депрессии, очевидно, это может объясняться трудностями концентрации внимания на запоминаемой информации у пациентов с тревогой. Таким образом, полученные нами данные показывают, что у пациентов с депрессией в большей степени нарушаются скорость психических процессов и управляющие функции, а при тревожности функция памяти.

3.1.12. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от пола

Был проведен анализ нейропсихологических показателей в зависимости от пола. Среди всех пациентов с ДУКС группы женщин (388 пациенток, средний возраст $64,75 \pm 8,71$ лет) и мужчин (159 пациентов, средний возраст $65,52 \pm 9,41$ лет) по возрасту и уровню образования достоверно не различались. Сравнение нейропсихологических показателей в зависимости от пола представлено в Таблице 19.

Таблица 19 - Сравнение нейропсихологических показателей в зависимости от пола пациентов с доумеренным когнитивным снижением

| Нейропсихологический показатель | Пол | Значение | Достоверность, $p \leq$ |
|---------------------------------------|---------|--------------------|-------------------------|
| Ассоциации литеральные | мужской | $12,63 \pm 4,46$ | 0,041* |
| | женский | $13,08 \pm 4,11$ | |
| Ассоциации категориальные | мужской | $16,41 \pm 4,71$ | 0,569 |
| | женский | $16,77 \pm 4,41$ | |
| ТМТ часть А ¹ , сек | мужской | $67,79 \pm 55,89$ | 0,000* |
| | женский | $52,19 \pm 20,66$ | |
| ТМТ часть В ² , сек | мужской | $127,68 \pm 53,88$ | 0,310 |
| | женский | $129,65 \pm 37,05$ | |
| КШОПС ³ , ориентация время | мужской | $4,93 \pm 0,30$ | 0,602 |
| | женский | $4,95 \pm 0,22$ | |
| КШОПС, ориентация место | мужской | $4,88 \pm 0,33$ | 0,258 |
| | женский | $4,92 \pm 0,29$ | |

Продолжение Таблицы 19

| | | | |
|--|---------|------------|--------|
| КШОПС, обратный счет | мужской | 4,92±0,28 | 0,026* |
| | женский | 4,82±0,46 | |
| КШОПС, память | мужской | 2,27±0,83 | 0,001* |
| | женский | 2,41±0,72 | |
| КШОПС, название | мужской | 2,00±0,00 | 0,424 |
| | женский | 2,00±0,00 | |
| КШОПС, фраза | мужской | 0,92±0,28 | 0,468 |
| | женский | 0,91±0,29 | |
| КШОПС, команда | мужской | 2,95±0,33 | 0,318 |
| | женский | 2,97±0,20 | |
| КШОПС, чтение | мужской | 1,00±0,00 | 0,468 |
| | женский | 1,02±0,29 | |
| КШОПС, рисунок | мужской | 0,96±0,20 | 0,572 |
| | женский | 0,98±0,44 | |
| КШОПС, общий балл | мужской | 28,93±0,84 | 0,745 |
| | женский | 28,97±1,02 | |
| Тест рисования часов | мужской | 9,29±1,30 | 0,788 |
| | женский | 9,34±1,28 | |
| ШОЛД ⁴ - концептуализация | мужской | 2,92±0,33 | 0,881 |
| | женский | 2,92±0,31 | |
| ШОЛД - беглость речи | мужской | 2,79±0,58 | 0,050* |
| | женский | 2,85±0,41 | |
| ШОЛД - праксис | мужской | 2,22±0,88 | 0,003* |
| | женский | 2,44±0,74 | |
| ШОЛД - реакция выбора простая | мужской | 2,99±0,12 | 0,060 |
| | женский | 2,95±0,22 | |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | мужской | 2,85±0,40 | 0,152 |
| | женский | 2,80±0,43 | |
| ШОЛД общий балл | мужской | 16,81±1,15 | 0,900 |
| | женский | 16,90±1,48 | |
| Бостонский тест называния (семантические подсказки) | мужской | 38,95±1,20 | 0,219 |
| | женский | 38,39±1,66 | |
| Бостонский тест называния (фонематические подсказки) | мужской | 38,33±1,62 | 0,800 |
| | женский | 38,18±1,59 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | мужской | 8,07±1,46 | 0,489 |
| | женский | 7,87±1,22 | |

Продолжение Таблицы 19

| | | | |
|---|---------|-------------|--------|
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | мужской | 3,30±1,24 | 0,092 |
| | женский | 3,77±1,27 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | мужской | 11,28±0,94 | 0,002* |
| | женский | 11,62±0,79 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | мужской | 8,27±1,51 | 0,456 |
| | женский | 8,02±1,60 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | мужской | 3,33±1,69 | 0,282 |
| | женский | 3,70±1,46 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | мужской | 11,44±0,97 | 0,029* |
| | женский | 11,65±0,97 | |
| Шкала депрессии Бэка | мужской | 14,19±7,97 | 0,039* |
| | женский | 18,45±8,39 | |
| Личная тревожность по шкале Спилбергера | мужской | 49,33±4,59 | 0,526 |
| | женский | 51,25±7,91 | |
| Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера | мужской | 48,50±8,60 | 0,464 |
| | женский | 45,00±10,47 | |
| Тест повторения цифр вперед | мужской | 6,31±1,32 | 0,952 |
| | женский | 6,33±1,30 | |
| Тест повторения цифр назад | мужской | 4,25±1,14 | 0,976 |
| | женский | 4,24±1,43 | |
| Тест повторения цифр, общий балл | мужской | 10,50±2,24 | 0,873 |
| | женский | 10,62±2,29 | |
| НПО ⁵ - возбуждение | мужской | 0,75±2,60 | 0,015* |
| | женский | 0,05±0,23 | |
| НПО - депрессия и дисфория | мужской | 2,83±4,39 | 0,004* |
| | женский | 7,37±3,69 | |
| НПО - тревога | мужской | 3,17±4,77 | 0,018* |
| | женский | 7,37±4,39 | |
| НПО - апатия | мужской | 0,33±1,16 | 0,641 |
| | женский | 0,16±0,69 | |
| НПО - расторможенность | мужской | 1,92±3,20 | 0,001* |
| | женский | 0,37±1,38 | |
| НПО -раздражительность | мужской | 1,83±3,76 | 0,961 |
| | женский | 2,32±3,20 | |
| НПО -нарушение сна | мужской | 0,75±2,60 | 0,210 |
| | женский | 1,63±2,77 | |
| НПО -изменение аппетита и пищевое поведение | мужской | 0,00±0,00 | 0,105 |
| | женский | 0,05±0,23 | |

Продолжение Таблицы 19

| | | | |
|--|---------|-------------|-------|
| НПО общий балл | мужской | 11,58±12,80 | 0,066 |
| | женский | 19,32±9,72 | |
| Примечание | | | |
| ¹ ТМТ часть А – тест соединения цифр | | | |
| ² ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв | | | |
| ³ КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса | | | |
| ⁴ ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции | | | |
| ⁵ НПО – нейропсихиатрический опросник | | | |
| ⁶ * достоверность различий между группами $p \leq 0,05$ | | | |

По данным нейропсихологического исследования женщины достоверно лучше выполняли тест на называние литеральных ассоциаций, количество литеральных ассоциаций при выполнении ШОЛД у женщин также было достоверно больше по сравнению с мужчинами. Женщины достоверно лучше справлялись с тестом на динамический праксис из ШОЛД, с тестом на память из КШОПС и тестом на память «12 слов» как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении. Женщины лучше справлялись с тестом соединения цифр частью А. У женщин отмечались достоверно более выраженные эмоциональные расстройства: по шкале депрессии Бэка, по показателям депрессии и тревоги НПО по сравнению с мужчинами. Однако, показатели возбуждения и расторможенности по НПО были статистически достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами.

В связи с полученными данными проведен анализ нейропсихологических показателей в группах мужчин и женщин в зависимости от наличия ЭР. Проведено сравнение нейропсихологических показателей у мужчин в зависимости от наличия эмоциональных расстройств. Группа мужчин с ЭР включала 56 человек (средний возраст 56,77±14,28 лет), группа без ЭР включала 103 человека (средний возраст 65,77±11,17 лет). Пациенты с ЭР были достоверно моложе, поэтому для последующего анализа группы были скорректированы по возрасту, в анализ включены 94 пациента без ЭР (средний возраст (64,68±9,55 лет) и 46 пациентов без ЭР (62,08±9,08 лет), группы достоверно по возрасту не различались (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение нейропсихологических показателей у мужчин с доумерным когнитивным снижением в зависимости от наличия эмоциональных расстройств

| Показатель | Наличие эмоциональных расстройств | Среднее | Среднеквадратичное отклонение | $p \leq$ |
|---------------------------------------|-----------------------------------|---------|-------------------------------|----------|
| Ассоциации литеральные | отсутствуют | 12,5962 | 4,31191 | 0,214 |
| | эмоциональные расстройства | 12,9630 | 4,87567 | |
| Ассоциации категориальные | отсутствуют | 14,5619 | 4,51903 | 0,720 |
| | эмоциональные расстройства | 15,7636 | 4,71783 | |
| КШОПС ¹ , ориентация время | отсутствуют | 4,9273 | 0,26088 | 0,420 |
| | эмоциональные расстройства | 4,9091 | 0,34816 | |
| КШОПС, ориентация место | отсутствуют | 4,9000 | 0,30137 | 0,720 |
| | эмоциональные расстройства | 4,8909 | 0,31463 | |
| КШОПС, обратный счет | отсутствуют | 4,9182 | 0,27534 | 0,003* |
| | эмоциональные расстройства | 4,8545 | 0,40452 | |
| КШОПС, память | отсутствуют | 2,3364 | 0,76957 | 0,126 |
| | эмоциональные расстройства | 2,3091 | 0,85792 | |
| КШОПС, фраза | отсутствуют | 0,9364 | 0,24522 | 0,210 |
| | эмоциональные расстройства | ,9091 | 0,29013 | |
| КШОПС, команда | отсутствуют | 2,9273 | 0,35086 | 0,179 |
| | эмоциональные расстройства | 2,9636 | 0,26968 | |
| КШОПС, предложение | отсутствуют | 0,9909 | 0,09535 | 0,156 |
| | эмоциональные расстройства | 1,0000 | 0,00000 | |
| КШОПС, рисунок | отсутствуют | 0,9273 | 0,26088 | 0,061 |
| | эмоциональные расстройства | 0,9636 | 0,18892 | |
| КШОПС, общий балл | отсутствуют | 28,8545 | 0,93687 | 0,140 |
| | эмоциональные расстройства | 28,9091 | 1,11010 | |
| Тест рисования часов | отсутствуют | 9,1468 | 1,32515 | 0,927 |
| | эмоциональные расстройства | 9,3818 | 1,40753 | |
| ШОЛД ² - концептуализация | отсутствуют | 2,7981 | 0,52841 | 0,032* |
| | эмоциональные расстройства | 2,8909 | 0,31463 | |

Продолжение Таблицы 20

| | | | | |
|--|----------------------------|----------|----------|--------|
| ШОЛД- беглость речи | отсутствуют | 2,7212 | 0,61465 | 0,987 |
| | эмоциональные расстройства | 2,7273 | 0,65134 | |
| ШОЛД - праксис | отсутствуют | 1,9904 | 0,91900 | 0,189 |
| | эмоциональные расстройства | 2,3273 | 0,79476 | |
| ШОЛД - реакция выбора простая | отсутствуют | 2,9519 | 0,21496 | 0,003* |
| | эмоциональные расстройства | 3,0000 | 0,00000 | |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | отсутствуют | 2,7500 | 0,49757 | 0,746 |
| | эмоциональные расстройства | 2,7455 | 0,55170 | |
| ШОЛД - хватательные рефлексы | отсутствуют | 2,9904 | 0,09806 | 0,145 |
| | эмоциональные расстройства | 3,0000 | 0,00000 | |
| ШОЛД общий балл | отсутствуют | 16,2692 | 1,46301 | 0,727 |
| | эмоциональные расстройства | 16,6909 | 1,28917 | |
| Бостонский тест называния (семантические подсказки) | отсутствуют | 37,9286 | 1,98006 | 0,142 |
| | эмоциональные расстройства | 39,1538 | 0,89872 | |
| Бостонский тест называния (фонематические подсказки) | отсутствуют | 37,1429 | 2,03150 | 0,119 |
| | эмоциональные расстройства | 38,8462 | 1,21423 | |
| ТМТ ³ часть А, сек | отсутствуют | 66,8036 | 51,71194 | 0,095 |
| | эмоциональные расстройства | 49,3889 | 22,70088 | |
| ТМТ ⁴ часть В, сек | отсутствуют | 120,6818 | 41,09152 | 0,398 |
| | эмоциональные расстройства | 111,0588 | 62,23491 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | отсутствуют | 7,9487 | 1,80567 | 0,099 |
| | эмоциональные расстройства | 7,5000 | 1,19208 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | отсутствуют | 3,5897 | 1,66572 | 0,006* |
| | эмоциональные расстройства | 3,5000 | 0,76089 | |

Продолжение Таблицы 20

| | | | | |
|---|-------------------------------|---------|---------|-------|
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | отсутствуют | 11,4478 | 0,85783 | 0,995 |
| | эмоциональные расстройства | 11,2051 | 0,86388 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | отсутствуют | 7,7692 | 1,91203 | 0,175 |
| | эмоциональные расстройства | 7,7500 | 1,48235 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | отсутствуют | 3,7179 | 1,82019 | 0,087 |
| | эмоциональные расстройства | 3,7500 | 1,44641 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | отсутствуют | 11,5821 | 0,67755 | 0,188 |
| | эмоциональные расстройства | 11,5128 | 0,99662 | |
| Примечание | | | | |
| 1 -ТМТ часть А – тест соединения цифр, | | | | |
| 2 -ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв; | | | | |
| 3 -КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; | | | | |
| 4 -ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; | | | | |
| 5 *-достоверность различий между группами $p \leq 0,05$ | | | | |

При сравнении групп мужчин в зависимости от ЭР было выявлено, что мужчины без ЭР достоверно лучше справлялись с тестами на оценку внимания и управляющих функций по сравнению с мужчинами с ЭР.

Проведено сравнение нейропсихологических показателей у женщин в зависимости от наличия эмоциональных расстройств. Группа женщин с ЭР включала 208 человек (средний возраст $60,97 \pm 10,92$ лет), группа без ЭР включала 180 человек (средний возраст $66,12 \pm 8,94$ лет). В виду того, что группы достоверно различались по возрасту для последующего анализа проведена коррекция по возрасту, в анализ включено 164 пациентки без ЭР (средний возраст $63,24 \pm 7,11$ лет) и 194 пациентки с ЭР (средний возраст $62,43 \pm 9,60$ лет) (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение нейропсихологических показателей у женщин с доумерным когнитивным снижением в зависимости от наличия эмоциональных расстройств

| Показатель | Наличие эмоциональных расстройств | Среднее | Среднеквадратичное отклонение | $p \leq$ |
|---------------------------|-----------------------------------|---------|-------------------------------|----------|
| Ассоциации литеральные | отсутствуют | 13,0105 | 4,13654 | 0,451 |
| | эмоциональные расстройства | 13,4293 | 4,33195 | |
| Ассоциации категориальные | отсутствуют | 16,1905 | 4,35471 | 0,492 |
| | эмоциональные расстройства | 16,6188 | 4,37408 | |
| КШОПС, ориентация время | отсутствуют | 4,9397 | 0,23864 | 0,358 |
| | эмоциональные расстройства | 4,9279 | 0,31020 | |
| КШОПС, ориентация место | отсутствуют | 4,8945 | 0,33922 | 0,080 |
| | эмоциональные расстройства | 4,9231 | 0,30112 | |
| КШОПС, обратный счет | отсутствуют | 4,7940 | 0,47436 | 0,162 |
| | эмоциональные расстройства | 4,8269 | 0,42715 | |
| КШОПС, память | отсутствуют | 2,3970 | 0,68769 | 0,137 |
| | эмоциональные расстройства | 2,4567 | 0,77898 | |
| КШОПС, название | отсутствуют | 2,0000 | 0,00000 | 0,067 |
| | эмоциональные расстройства | 1,9952 | 0,06934 | |
| КШОПС, фраза | отсутствуют | 0,8844 | 0,32052 | 0,529 |
| | эмоциональные расстройства | 0,8942 | 0,30828 | |
| КШОПС, команда | отсутствуют | 2,9849 | 0,12216 | 0,0001* |
| | эмоциональные расстройства | 2,9423 | 0,27194 | |
| КШОПС, чтение | отсутствуют | 1,0000 | 0,00000 | 0,067 |
| | эмоциональные расстройства | 0,9952 | 0,06934 | |
| КШОПС, предложение | отсутствуют | 1,0000 | 0,00000 | 0,067 |
| | эмоциональные расстройства | 0,9952 | 0,06934 | |
| КШОПС, рисунок | отсутствуют | 0,8744 | 0,33227 | 0,0001* |
| | эмоциональные расстройства | 1,0000 | 0,38069 | |
| КШОПС, общий балл | отсутствуют | 28,7688 | 1,06213 | 0,373 |
| | эмоциональные расстройства | 28,9615 | 1,11575 | |

Продолжение Таблицы 21

| | | | | |
|--|----------------------------|----------|----------|---------|
| Тест рисования часов | отсутствуют | 9,0859 | 1,32055 | 0,588 |
| | эмоциональные расстройства | 9,2356 | 1,32872 | |
| ШОЛД - концептуализация | отсутствуют | 2,8796 | 0,34206 | 0,934 |
| | эмоциональные расстройства | 2,8841 | 0,38928 | |
| ШОЛД - беглость речи | отсутствуют | 2,8115 | 0,43051 | 0,097 |
| | эмоциональные расстройства | 2,8551 | 0,42752 | |
| ШОЛД - праксис | отсутствуют | 2,2723 | 0,80080 | 0,745 |
| | эмоциональные расстройства | 2,4155 | 0,77669 | |
| ШОЛД - реакция выбора простая | отсутствуют | 2,9267 | 0,26131 | 0,510 |
| | эмоциональные расстройства | 2,9179 | 0,29233 | |
| ШОЛД - реакция выбора усложненная | отсутствуют | 2,7277 | 0,50180 | 0,0001* |
| | эмоциональные расстройства | 2,8164 | 0,41234 | |
| ШОЛД - хватательные рефлексы | отсутствуют | 2,9895 | 0,10206 | 0,194 |
| | эмоциональные расстройства | 2,9952 | 0,06950 | |
| ШОЛД общий балл | отсутствуют | 16,5497 | 1,59815 | 0,198 |
| | эмоциональные расстройства | 16,8889 | 1,19148 | |
| Бостонский тест называния (семантические подсказки) | отсутствуют | 37,8077 | 2,15150 | 0,153 |
| | эмоциональные расстройства | 38,4510 | 1,93198 | |
| Бостонский тест называния (фонематические подсказки) | отсутствуют | 37,5577 | 1,88298 | 0,111 |
| | эмоциональные расстройства | 38,6078 | 1,41532 | |
| ТМТ часть А, сек | отсутствуют | 62,0400 | 30,54188 | 0,828 |
| | эмоциональные расстройства | 55,1429 | 32,72154 | |
| ТМТ часть В, сек | отсутствуют | 144,1373 | 50,64663 | 0,757 |
| | эмоциональные расстройства | 128,0500 | 52,09801 | |

Продолжение Таблицы 21

| | | | | |
|---|-------------------------------|---------|---------|-------|
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное | отсутствуют | 7,7407 | 1,47290 | 0,926 |
| | эмоциональные расстройства | 7,9565 | 1,45960 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение с подсказкой | отсутствуют | 3,9625 | 1,40923 | 0,556 |
| | эмоциональные расстройства | 3,6471 | 1,41173 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | отсутствуют | 11,6446 | 0,69354 | 0,222 |
| | эмоциональные расстройства | 11,5975 | 0,85031 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное | отсутствуют | 7,9136 | 1,65980 | 0,422 |
| | эмоциональные расстройства | 7,9710 | 1,87060 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой | отсутствуют | 3,7654 | 1,50226 | 0,558 |
| | эмоциональные расстройства | 3,7206 | 1,49472 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | отсутствуют | 11,6777 | 0,68575 | 0,542 |
| | эмоциональные расстройства | 11,6478 | 1,11457 | |
| Примечание | | | | |
| ¹ -ТМТ часть А – тест соединения цифр, | | | | |
| ² -ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв; | | | | |
| ³ -КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; | | | | |
| ⁴ -ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; | | | | |
| ⁵ *-достоверность различий между группами $p \leq 0,05$ | | | | |

При сравнении показателей женщин в зависимости от наличия ЭР было выявлено, что женщины с ЭР хуже справляются с тестами на оценку управляющих функций по сравнению с женщинами без ЭР.

Был проведен анализ нейропсихологических показателей пациентов с СКС в зависимости от пола. Среди всех пациентов с СКС группы женщин (103 пациентки, средний возраст $60,8 \pm 10,6$ лет) и мужчин (47 пациентов, средний возраст $59,7 \pm 9,7$ лет) по возрасту и уровню образования достоверно не различались. По данным

нейропсихологического исследования статистически достоверных различий между мужчинами и женщинами не обнаружено. При сравнении эмоционально-аффективных показателей у женщин отмечался достоверно выше ($p \leq 0,037$) балл по шкале депрессии Бэка ($18,2 \pm 7,6$) по сравнению с мужчинами ($12,3 \pm 7,3$) - $p \leq 0,037$. Был проведен анализ нейропсихологических показателей пациентов с ЛКС в зависимости от пола (Таблица 22).

Таблица 22 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с легким когнитивным снижением по гендерному признаку (представлены только достоверные различия)

| Показатель | Мужчины | Женщины | Достоверность различий между группами, $p \leq$ |
|--|----------------|----------------|---|
| Число пациентов | 86 | 234 | |
| Возраст, лет | $68,0 \pm 8,7$ | $66,4 \pm 8,9$ | 0,1 |
| Литеральные ассоциации | $11,4 \pm 3,$ | $12,5 \pm 3,4$ | 0,012* |
| Категориальные ассоциации | $14,3 \pm 4,0$ | $15,5 \pm 3,8$ | 0,027* |
| ШОЛД ¹ , общий балл | $16,1 \pm 0,9$ | $16,8 \pm 1,0$ | 0,000* |
| ШОЛД, праксис | $1,9 \pm 0,9$ | $2,3 \pm 0,8$ | 0,000* |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | $11,2 \pm 1,0$ | $11,5 \pm 0,8$ | 0,045* |
| Депрессия по НПО ² | $2,1 \pm 4,0$ | $4,4 \pm 2,4$ | 0,04* |
| Тревога по НПО | $0,9 \pm 2,8$ | $5,2 \pm 4,1$ | 0,011* |
| Примечание | | | |
| ¹ ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции | | | |
| ² НПО-нейропсихиатрический опросник | | | |
| 3 *достоверность различий между группами $p \leq 0,05$ | | | |

Среди всех пациентов с ЛКС группы женщин (234 пациентки, средний возраст $66,4 \pm 8,9$ лет) и мужчин (86 пациентов, средний возраст $68,0 \pm 8,7$ лет) по возрасту и уровню образования достоверно не различались. По данным нейропсихологического исследования женщины достоверно лучше выполняли тест на название литературных и категориальных ассоциаций, больше называли слов при непосредственном воспроизведении теста на память 12 слов, и набирали

достоверно более высокий общий балл ШОЛД по сравнению с мужчинами. Также у женщин отмечался достоверно выше балл по шкале депрессии и тревоги по НПО по сравнению с мужчинами. По остальным показателям группы, разделенные по гендерному признаку, не различались.

3.1.13. Заключение по результатам сравнения нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от пола

Определенный интерес представляют выявленные гендерные особенности ДУКС. Анализируя гендерные различия, J.Holmen и соавт. [144] не обнаружили четких различий между мужчинами и женщинами, хотя здоровые мужчины испытывали несколько большие трудности при выполнении некоторых когнитивных тестов. По нашим данным как в общей группе пациентов с ДУКС, так и в группах СКС и ЛКС женщин оказалось более чем в 2 раза больше, чем мужчин. Это могло бы дать основания к предположению о большей подверженности женщин к когнитивному снижению. Однако, сравнительный анализ когнитивных характеристик в разных гендерных группах выявил различия, касающиеся лишь выполнения тестов, оценивающих управляющие функции, нейродинамику когнитивных процессов и память, в пользу женщин. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [75, 191, 257]. При этом важным отличием группы женщин от мужчин была достоверно более высокая представленность показателя депрессии и тревоги. В литературе активно обсуждается зависимость когнитивного снижения от наличия депрессии [69, 134]. В ряде исследований было показано, что жалобы на снижение памяти у более молодых людей ассоциировались с тревожностью или депрессией, тогда как жалобы на забывчивость у пожилых людей, могут отражать фактическое ухудшение или снижение их когнитивного статуса [251, 76]. Однако проведенное нами сравнение подгрупп пациентов с ДУКС и легкими эмоционально-аффективными расстройствами и без последних значимых различий показателей памяти не обнаружило. Также мы не обнаружили зависимости показателей,

оценивающих память, от ЭР при анализе групп мужчин и женщин. Это указывает на вторичность эмоционально-когнитивных изменений при ДУКС, обусловленных субъективной реакцией на когнитивное снижение. Очевидно, что хорошо известная большая подверженность женщин эмоциональному реагированию объясняет и их большую представленность в общей группе пациентов.

3.1.14. Исследование пациентов с доумеренным когнитивным снижением в динамике

В ретроспективной части исследования 30 пациентов были осмотрены в динамике. Пациенты среднего возраста $59,75 \pm 9,80$ лет, из которых 21 человек изначально с СКС (70%), 9 человек с ЛКС (30%). Средний временной интервал осмотра в динамике составил $5,5 \pm 3,22$ лет. При повторном осмотре пациентов в динамике у 7 пациентов было диагностировано УКР (23%) полифункционального неамнестического типа, у 21 человека ЛКС (70%) и у 2 пациентов СКС (7%). У 40% пациентов с доумеренным когнитивным снижением через 5,5 лет отмечалось стабильное состояние, у 30% пациентов с СКС через 5,5 лет развилось легкое когнитивное снижение.

Распределение пациентов по степени когнитивного дефицита изначально и при осмотре в динамике через 5,5 лет наглядно представлено на Рисунке 6.

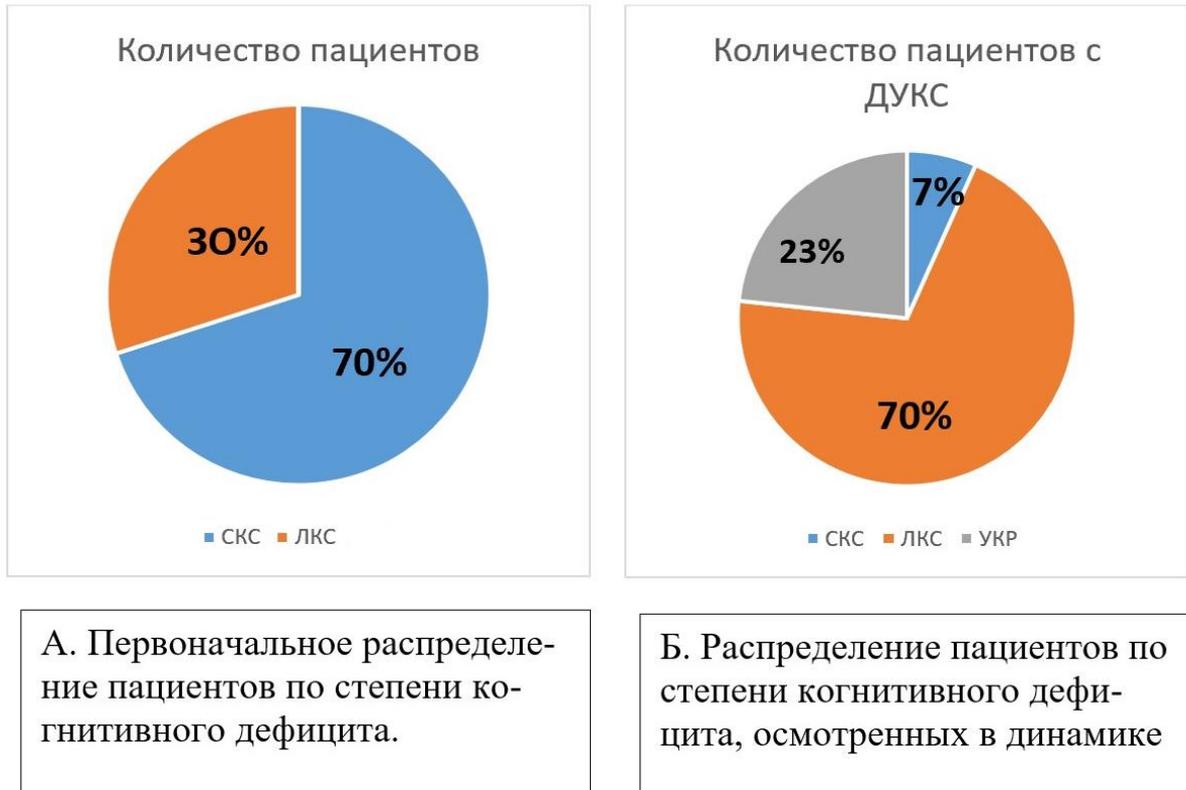


Рисунок 6 - Распределение пациентов, осмотренных в динамике, по степени когнитивного дефицита

Примечание

СКС-субъективное когнитивное снижение,

ЛКС – легкое когнитивное снижение,

УКР – умеренное когнитивное расстройство

Динамика изменения нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС через 5,5 лет представлена в Таблице 23.

Таблица 23 - Динамика изменения нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в динамике через 5,5 лет

| Нейропсихологические тесты | Значение | Достоверность, $p \leq$ |
|--|------------|-------------------------|
| Тяжесть когнитивных нарушений | 1,17±0,38 | 0,0001* |
| Тяжесть когнитивных нарушений в динамике | 1,94±0,87 | |
| Ассоциации литеральные | 14,04±5,28 | 0,000* |
| Ассоциации литеральные в динамике | 14,85±7,22 | |
| Ассоциации категориальные | 17,89±4,79 | 0,434 |
| Ассоциации в динамике | 17,04±6,62 | |

Продолжение Таблицы 23

| | | |
|---|---------------|---------|
| КШОПС ¹ , субтест память | 2,70±,054 | 0,038* |
| КШОПС, субтест память в динамике | 2,70±,047 | |
| КШОПС, общий балл | 29,56±0,75 | 0,042* |
| КШОПС, общий балл в динамике | 29,41±0,64 | |
| Тест рисования часов | 9,6786±0,55 | 0,014* |
| Тест рисования часов в динамике | 9,11±1,62 | |
| ШОЛД ² , субтест беглость речи | 2,80±0,58 | |
| ШОЛД, субтест беглость речи в динамике | 2,76±0,52 | |
| ШОЛД, субтест праксис | 2,36±0,81 | 0,032* |
| ШОЛД, субтест праксис в динамике | 2,32±0,85 | |
| ШОЛД, общий балл | 17,00±1,08 | 0,099 |
| ШОЛД, общий балл в динамике | 16,72±1,37 | |
| ТМТ часть А ³ , сек | 46,35±17,80 | 0,002* |
| ТМТ часть А, сек в динамике | 47,65±22,29 | |
| ТМТ часть В ⁴ , сек | 118,80±103,76 | 0,809 |
| ТМТ, часть В, сек в динамике | 152,20±95,79 | |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл | 11,76±0,66 | 0,085 |
| Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл в динамике | 11,80±0,50 | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | 11,76±0,44 | 0,0001* |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл в динамике | 11,72±0,61 | |
| Общий балл по шкале Бэка | 20,33±6,84 | 0,555 |
| Общий балл по шкале Бэка в динамике | 20,80±11,53 | |
| Тест повторения цифр вперед | 6,00±0,82 | 0,391 |
| Тест повторения цифр вперед в динамике | 6,50±0,58 | |
| Тест повторения цифр назад | 3,50±1,29 | 0,600 |
| Тест повторения цифр назад в динамике | 4,50±1,29 | |
| Тест повторения цифр, общий балл | 9,50±1,92 | 0,809 |
| Тест повторения цифр, общий балл в динамике | 11,00±1,83 | |
| Примечание | | |
| ¹ КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; | | |
| ² ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; | | |
| ³ ТМТ часть А – тест соединения цифр, | | |
| ⁴ ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв. | | |
| 5 *-достоверность различий между группами $p \leq 0,05$. | | |

При анализе нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в динамике через 5,5 лет выявлено, что ухудшение касалось тестов, оценивающих скорость психических процессов, память, зрительно-пространственные и управляющие функции.

Сравнение нейропсихологических показателей в динамике было подтверждено методом дисперсионного анализа, который показал значимое ухудшение показателей беглости речи, управляющих функций, показателей внимания в динамике (Таблица 24)

Таблица 24 - Динамика изменения нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в динамике через 5,5 лет (метод дисперсионного анализа)

| Показатель | | Сумма квадратов | Средний квадрат | F | Значимость, $p \leq$ |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|--------|----------------------|
| Литеральные ассоциации | Между группами | 304,027 | 152,014 | 3,606 | 0,043* |
| | Внутри групп | 1011,603 | 42,150 | | |
| | Всего | 1315,630 | | | |
| Категориальные ассоциации | Между группами | 274,857 | 137,429 | 4,022 | 0,031* |
| | Внутри групп | 820,106 | 34,171 | | |
| | Всего | 1094,963 | | | |
| КШОПС ¹ , субтест память | Между группами | 0,485 | 0,243 | 1,132 | 0,339 |
| | Внутри групп | 5,144 | 0,214 | | |
| | Всего | 5,630 | | | |
| КШОПС, общий балл | Между группами | 1,826 | 0,913 | 2,521 | 0,101 |
| | Внутри групп | 8,692 | 0,362 | | |
| | Всего | 10,519 | | | |
| Тест рисования часов | Между группами | 11,431 | 5,715 | 2,412 | 0,110 |
| | Внутри групп | 59,248 | 2,370 | | |
| | Всего | 70,679 | | | |
| ШОЛД ² , беглость речи | Между группами | 0,513 | 0,256 | 0,966 | 0,395 |
| | Внутри групп | 6,103 | 0,265 | | |
| | Всего | 6,615 | | | |
| ШОЛД, праксис | Между группами | 9,656 | 4,828 | 14,086 | 0,000* |
| | Внутри групп | 7,883 | 0,343 | | |
| | Всего | 17,538 | | | |
| ШОЛД, общий балл | Между группами | 28,348 | 14,174 | 19,443 | 0,000* |
| | Внутри групп | 16,767 | 0,729 | | |
| | Всего | 45,115 | | | |
| ТМТ часть А ³ , сек | Между группами | 337,946 | 168,973 | 0,354 | 0,706 |
| | Внутри групп | 9542,923 | 477,146 | | |
| | Всего | 9880,870 | | | |

Продолжение Таблицы 24

| | | | | | |
|---|----------------|-----------|----------|-------|--------|
| ТМТ часть В ⁴ , сек | Между группами | 2684,504 | 1342,252 | 0,272 | 0,765 |
| | Внутри групп | 78945,917 | 4934,120 | | |
| | Всего | 81630,421 | | | |
| Тест «12 слов», непосредственно воспроизведение, общий балл | Между группами | 0,744 | 0,372 | 1,556 | 0,233 |
| | Внутри групп | 5,256 | 0,239 | | |
| | Всего | 6,000 | | | |
| Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл | Между группами | 0,650 | 0,325 | 1,828 | 0,184 |
| | Внутри групп | 3,910 | 0,178 | | |
| | Всего | 4,560 | | | |
| Тест повторения цифр вперед | Между группами | 8,760 | 4,380 | 5,251 | 0,018* |
| | Внутри групп | 13,345 | 0,834 | | |
| | Всего | 22,105 | | | |
| Тест повторения цифр назад | Между группами | 6,522 | 3,261 | 2,164 | 0,147 |
| | Внутри групп | 24,109 | 1,507 | | |
| | Всего | 30,632 | | | |
| Тест повторения цифр, общее | Между группами | 30,262 | 15,131 | 4,523 | 0,028* |
| | Внутри групп | 53,527 | 3,345 | | |
| | Всего | 83,789 | | | |
| Примечание | | | | | |
| ¹ КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; | | | | | |
| ² ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; | | | | | |
| ³ ТМТ часть А – тест соединения цифр, | | | | | |
| ⁴ ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв, | | | | | |
| 5F-критерий Фишера, | | | | | |
| 6*-достоверность различий между группами $p \leq 0,05$ | | | | | |

Нужно отметить, что у 23% пациентов с ДУКС через 5,5 лет были диагностированы УКР, что может свидетельствовать в пользу рассмотрения СКС-ЛКС-УКР как стадий единого патологического процесса, который может привести к развитию более тяжелого когнитивного дефекта в будущем. Было выявлено, что в динамике значимое ухудшение касалось показателей беглости речи, управляющих функций, показателей внимания, при этом у пациентов развились УКР полифункционального неамнестического типа, что чаще связано с воздействием сердечно-сосудистых факторов риска. Одновременно было выявлено значимое ухудшение показателей памяти при отсроченном воспроизведении, что может быть вызвано развивающейся нейродегенеративной патологией; отсутствие

среди пациентов с УКР амнестического типа может объясняться малыми размерами выборки. Это обусловлено, в частности, тем, что пациенты, получавшие информацию об отсутствии когнитивных нарушений или весьма легком их изменении, после получения рекомендаций повторно обращались за специализированной помощью очень редко.

В целях демонстрации динамики изменений когнитивного дефицита представляем следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка 55 лет обратилась впервые в 2014 году с жалобами на забывчивость в течение последнего года. Сообщает о снижении интересов, чувстве хронической усталости, нарушении сна (трудности засыпания и частые просыпания). Имеет высшее образование, по специальности инженер-математик. При расспросе пациентка отмечает ситуацию хронического стресса (уход за тяжело больной матерью с болезнью Альцгеймера), проживает вдвоем с матерью, имеет сына, который проживает в другой стране. Артериальную гипертензию, сахарный диабет, кардиальные проблемы отрицает.

В неврологическом статусе: без очаговой симптоматики.

При нейропсихологическом исследовании: тест на память 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 6 слов и 6 с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 8 слов и 4 слова с подсказкой (всего 12 слов). Зрительная память по Бентону 14 изображений из 15. Тест рисования часов 9 баллов. Тест на беглость речи – называние литеральных ассоциаций – 18 слов, категориальных ассоциаций 17 слов. По КШОПС пациентка набрала 28 баллов, по ШОЛД -16 баллов. При выполнении Бостонского теста называния подсказок не потребовалось. Тест соединения цифр – 42 сек, тест соединения цифр и букв 89 сек. Тест символьно-цифрового кодирования- 42 (при норме >41). По шкале Бэка пациентка набрала 19 баллов, что свидетельствует о умеренной выраженности депрессии. По

результатам нейропсихологического исследования патологии не было выявлено, результаты всех тестов соответствовали возрастной норме (за исключением шкалы депрессии Бэка), на основании чего было диагностировано субъективное когнитивное снижение на фоне эмоционально-аффективного расстройства (умеренной депрессии). Пациентке проведена МРТ головного мозга, для исключения нейродегенеративного процесса, учитывая заболевание матери, которая не выявила патологии (Рисунок 7).

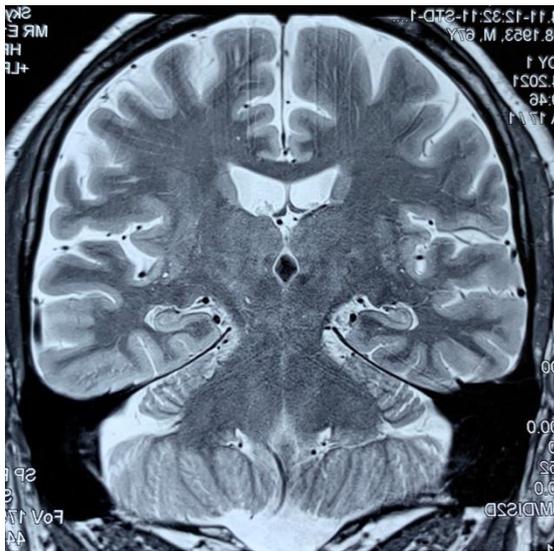


Рисунок 7 - Магнитно-резонансная томография пациентки 55 лет (клинический случай 1)

Пациентка получила рекомендации по когнитивному тренингу и коррекции депрессивного состояния. При повторном визите через 1 год отмечалось улучшение эмоционального фона, общего самочувствия, снизилась забывчивость. При нейропсихологическом исследовании (через год на фоне лечения) без патологии: тест на память 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 11 слов и 1 с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 12 слов (всего 12 слов). Зрительная память по Бентону 15 изображений из 15. Тест рисования часов 10 баллов. Тест на беглость речи – называние литеральных ассоциаций – 32 слова, категориальных ассоциаций 30 слов. По КШОПС пациентка набрала 30 баллов, по ШОЛД -18 баллов. При выполнении Бостонского теста называния подсказок не

потребовалось. Тест соединения цифр – 32 сек, тест соединения цифр и букв 79 сек. Тест символично-цифрового кодирования- 58 (при норме >41). По шкале Бэка пациентка набрала 6 баллов. Пациентка регулярно приходила на осмотры в динамике. Через три года после первичного визита при очередном осмотре в динамике пациентка вновь стала жаловаться на забывчивость, отметила, что приходится вести записи, но продолжала трудовую деятельность. При Нейропсихологическом тестировании: Тест на память 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 7 слов и 4 с подсказкой (всего 11 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 8 слов и 3 слова с подсказкой (всего 11 слов). Зрительная память по Бентону 12 изображений из 15. Тест рисования часов 9 баллов. Тест на беглость речи – называние литеральных ассоциаций – 16 слов, категориальных ассоциаций 15 слов. По КШОПС пациентка набрала 28 баллов, по ШОЛД -16 баллов. При выполнении Бостонского теста называния подсказок не потребовалось. Тест соединения цифр – 48 сек, тест соединения цифр и букв 99 сек., допущено 2 ошибки. Тест символично-цифрового кодирования- 38 (при норме >41). По шкале Бэка пациентка набрала 9 баллов. Таким образом выявлено снижение показателей по тестам на память, беглость речи, тесту на соединение цифр, цифр и букв. У пациентки было диагностировано легкое когнитивное снижение. Пациентке было назначено дообследование. По результатам обследования в анализах крови холестерин 5,16 ммоль\л, глюкоза 5,53 ммоль\л, гормоны щитовидной железы в норме, показатели гомоцистеина, витамина В12, фолиевой кислоты в норме. При дуплексном сканировании магистральных артерий головы выявлены эхопризнаки нестенозирующего атеросклероза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. При суточном мониторинговании артериального давления выявлено соотношение дневного и ночного АД по типу «диппер», что соответствует низкому сердечно-сосудистому риску. При генетическом исследовании был выявлен вариант E3\E4 гена APOE, что соответствует повышению риска болезни Альцгеймера в 3,2 раза по сравнению с популяционным. Пациентке были даны рекомендации по когнитивному тренингу, назначены препараты гинкго-билобы. На 7-ом визите

(через 6 лет после первичного обращения) пациентка сообщила, что вышла на пенсию, но забывчивость продолжает нарастать, хотя социально полностью адаптирована, себя обслуживает, проживает одна. При нейропсихологическом исследовании: Тест на память 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 6 слов и 5 с подсказкой (всего 11 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 5 слов и 6 слов с подсказкой (всего 11 слов). Зрительная память по Бентону 12 изображений из 15. Тест рисования часов 9 баллов. Тест на беглость речи – называние литеральных ассоциаций – 15 слов, категориальных ассоциаций 13 слов. По КШОПС пациентка набрала 26 баллов, по ШОЛД -15 баллов. При выполнении Бостонского теста называния 2 фонематические подсказки. Тест соединения цифр – 68 сек, тест соединения цифр и букв 117 сек., допущено 2 ошибки вследствие нарушения удержания программы. Тест символьно-цифрового кодирования- 35 (при норме >41). По шкале Бэка пациентка набрала 10 баллов. Таким образом, по результатам нейропсихологического исследования у пациентки имеются жалобы на нарушение памяти, которые носят прогрессирующий характер, умеренное снижение общего балла по скрининговым шкалам КШОПС и ШОЛД, снижение показателей беглости речи, нарушение зрительной памяти, нарушение управляющих функций и сложности концентрации внимания. При этом пациентка функционально не ограничена и социально полностью адаптирована. На основании этих данных диагностировано умеренное когнитивное расстройство неамнестического полифункционального типа (отмечается дефицит управляющих, нейродинамических функций). Инструмент визуализации динамики состояния в течение нескольких визитов пациентки в виде динамики индивидуального показателя степени когнитивного снижения (ИПСКС) представлен на Рисунке 8.

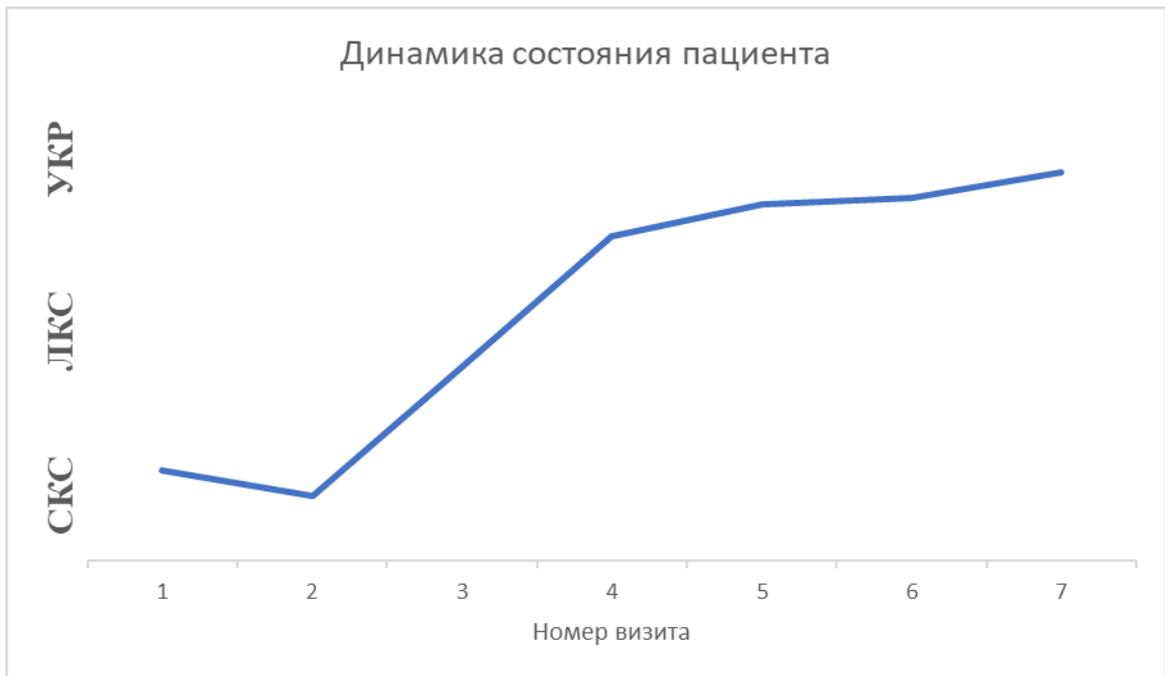


Рисунок 8 - Демонстрация значений индивидуального показателя степени когнитивного снижения в виде графика динамики когнитивного снижения в течение нескольких визитов пациентки (клинический случай 1)

Примечание

СКС-субъективное когнитивное снижение,
ЛКС – легкое когнитивное снижение,
УКР – умеренное когнитивное расстройство

Приведенное визуальное представление динамики когнитивного статуса пациентки позволяет оценить скорость развития когнитивного снижения на основе данных динамики визитов, наглядно демонстрирует позитивные или негативные изменения в состоянии пациента и позволяет спрогнозировать возможное дальнейшее развитие когнитивного статуса. Интегральный показатель степени когнитивного снижения — это важный инструмент для проведения исследований в области доумеренного когнитивного снижения. Его введение позволяет лучше изучать динамику и течение когнитивных расстройств и исследовать факторы влияния на эту динамику.

3.2. Исследование роли возрастных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных факторов в развитии субъективного и легкого когнитивного снижения в среднем и пожилом возрасте на основе аппаратно-программного комплекса с использованием методов и алгоритмов искусственного интеллекта³. Часть 2

Исследование включало 182 пациента с ДУКС с сердечно-сосудистыми факторами риска, 101 пациента с ДУКС без ССФР и 77 лиц контрольной группы. По возрасту, гендерному соотношению и уровню образования группы пациентов и контрольная группа достоверно не различались.

3.2.1. Сравнение нейропсихологических, инструментальных и лабораторных показателей в группах пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением

При нейропсихологическом исследовании пациенты с СКС отличались от пациентов с ЛКС достоверно лучшими показателями по называнию литеральных и категориальных ассоциаций, субтесту памяти из КШОПС, тесту рисования часов, беглости речи и праксису из ШОЛД, по общим баллам при непосредственном и отсроченном воспроизведении теста на память «12 слов», тесту Бентона, теста последовательного соединения цифр части А и теста последовательного соединения цифр и букв части В, показателям теста символьно-цифрового замещения и тесту Мюнстерберга (Таблица 25).

³ Данное исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01112 МК

Таблица 25 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением

| Показатель | Степень КН | Среднее | Стандартное отклонение | P<0,05 |
|------------------------------------|------------|---------|------------------------|---------|
| Опросник Макнера и Кана | СКС | 35,37 | 16,50 | 0,244 |
| | ЛКС | 41,46 | 16,14 | |
| Ассоциации литеральные | СКС | 17,38 | 6,75 | 0,045* |
| | ЛКС | 13,94 | 4,84 | |
| Ассоциации категориальные | СКС | 22,00 | 8,18 | 0,003* |
| | ЛКС | 16,50 | 4,15 | |
| КШОПС ¹ , память | СКС | 2,65 | 0,62 | 0,044* |
| | ЛКС | 2,29 | 0,78 | |
| КШОПС, общий балл | СКС | 29,77 | 0,60 | 0,014* |
| | ЛКС | 28,78 | 0,69 | |
| Тест рисования часов | СКС | 9,25 | 1,69 | 0,007* |
| | ЛКС | 8,65 | 2,20 | |
| ШОЛД ² - беглость речи | СКС | 3,00 | 0,00 | 0,0001* |
| | ЛКС | 2,78 | 0,51 | |
| ШОЛД - праксис | СКС | 2,94 | 0,25 | 0,001* |
| | ЛКС | 2,28 | 0,81 | |
| ШОЛД общий балл | СКС | 17,44 | 0,73 | 0,003* |
| | ЛКС | 16,65 | 0,84 | |
| тест Бентона, баллов | СКС | 12,80 | 1,47 | 0,014* |
| | ЛКС | 11,71 | 1,30 | |
| ТМТ часть А ³ , сек | СКС | 36,19 | 10,79 | 0,03* |
| | ЛКС | 63,27 | 41,51 | |
| ТМТ часть В ⁴ , сек | СКС | 85,13 | 21,98 | 0,002* |
| | ЛКС | 134,17 | 58,03 | |
| 12 слов-НВ ⁵ общий балл | СКС | 12,00 | 0,00 | 0,018* |
| | ЛКС | 11,41 | 0,24 | |
| 12 слов-ОВ ⁶ общий балл | СКС | 11,87 | 0,25 | 0,002* |
| | ЛКС | 11,52 | 0,29 | |
| Символьно- цифровое замещение | СКС | 50,14 | 7,56 | 0,0001* |
| | ЛКС | 37,56 | 10,42 | |

Продолжение Таблицы 25

| | | | | |
|--|-----|-------|-------|---------|
| Символьно- цифровое замещение правильные ответы | СКС | 49,57 | 7,52 | 0,0001* |
| | ЛКС | 36,82 | 10,34 | |
| Общий балл по шкале депрессии Бэка | СКС | 11,53 | 6,91 | 0,002* |
| | ЛКС | 19,27 | 8,18 | |
| Личная тревожность | СКС | 41,27 | 7,25 | 0,001* |
| | ЛКС | 51,83 | 8,51 | |
| Ситуативная тревожность | СКС | 37,67 | 10,72 | 0,07 |
| | ЛКС | 42,55 | 9,00 | |
| Повторение цифр вперед | СКС | 5,92 | 1,19 | 0,826 |
| | ЛКС | 5,77 | 1,04 | |
| Повторение цифр назад | СКС | 5,00 | 1,23 | 0,228 |
| | ЛКС | 4,33 | 1,06 | |
| Повторение цифр общее | СКС | 10,92 | 2,25 | 0,204 |
| | ЛКС | 10,10 | 1,75 | |
| Тест Мюнстерберга | СКС | 20,33 | 3,80 | 0,004* |
| | ЛКС | 15,79 | 4,94 | |
| Примечание | | | | |
| ¹ КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; | | | | |
| ² ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; | | | | |
| ³ ТМТ часть А – тест соединения цифр; | | | | |
| ⁴ ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв; | | | | |
| ⁵ 12 слов НВ- тест на память 12 слов, непосредственное воспроизведение; | | | | |
| ⁶ 12 слов ОВ – тест на память 12 слов, отсроченное воспроизведение; | | | | |
| ⁷ *достоверность различий между группами $p \leq 0,05$ | | | | |

Было выявлено, что пациенты с ЛКС отличались более выраженной депрессией и тревогой по сравнению с пациентами с СКС. Также было выявлено достоверное различие по общим баллам скрининговых шкал - КШОПС и ШОЛД, хотя их показатели не выходили за пределы нормальных значений (Таблица 25).

Данные различия сходны с таковыми, полученными в 1 части настоящего исследования на большей выборке пациентов. По опроснику когнитивных жалоб Макнера и Кана группы достоверно не различались.

Было произведен анализ сердечно-сосудистых факторов риска в группе пациентов с ДУКС и сравнение инструментальных и лабораторных показателей между группами СКС и ЛКС (Таблица 26).

Таблица 26 - Сравнение инструментальных и лабораторных показателей пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением

| Показатель | Когнитивное снижение | Среднее значение | Стандартное отклонение | P<0,05 |
|--|----------------------|------------------|------------------------|---------|
| Инфаркт миокарда в анамнезе | СКС | 0,00 | 0,00 | 0,17 |
| | ЛКС | 0,02 | 0,16 | |
| Сахарный Диабет в анамнезе | СКС | 0,00 | 0,00 | 0,0001* |
| | ЛКС | 0,15 | 0,36 | |
| Артериальная гипертония в анамнезе | СКС | 0,32 | 0,48 | 0,0001* |
| | ЛКС | 0,78 | 0,42 | |
| Гипотиреоз в анамнезе | СКС | 0,21 | 0,42 | 0,091 |
| | ЛКС | 0,12 | 0,33 | |
| Дуплексное сканирование МАГ ¹ | СКС | 1,17 | 0,72 | 0,005* |
| | ЛКС | 2,09 | 1,04 | |
| ЭКГ ² | СКС | 0,07 | 0,267 | 0,007* |
| | ЛКС | 0,36 | 0,73 | |
| Глюкоза (ммоль/л) | СКС | 5,04 | 0,49 | 0,032* |
| | ЛКС | 5,59 | 0,85 | |
| Мочевая кислота (мкмоль/л) | СКС | 254,10 | 61,46 | 0,640 |
| | ЛКС | 328,75 | 75,76 | |
| Общий холестерин (ммоль/л) | СКС | 5,43 | 0,558 | 0,005* |
| | ЛКС | 5,82 | 1,37 | |
| Триглицериды (ммоль/л) | СКС | 1,07 | 0,41 | 0,020* |
| | ЛКС | 1,64 | 0,79 | |
| Гомоцистеин (мкмоль/л) | СКС | 9,59 | 2,47 | 0,043* |
| | ЛКС | 12,79 | 5,96 | |
| Фолиевая кислота (мкг) | СКС | 9,94 | 4,13 | 0,450 |
| | ЛКС | 7,98 | 4,51 | |
| Витамин В 12 (мкг) | СКС | 421,06 | 183,52 | 0,520 |
| | ЛКС | 412,56 | 216,96 | |

Продолжение Таблицы 26

| | | | | |
|---|-----|--------|-------|--------|
| ТТГ, тиреотропный гормон МЕД\л | СКС | 4,37 | 5,89 | 0,032* |
| | ЛКС | 2,84 | 1,66 | |
| Т3, трийодтиронин (пмоль\л) | СКС | 3,48 | 1,22 | 0,751 |
| | ЛКС | 3,45 | 1,14 | |
| Т4, тироксин (пмоль\л) | СКС | 18,59 | 25,09 | 0,576 |
| | ЛКС | 18,87 | 29,06 | |
| ЛПВП ³ (ммоль/л) | СКС | 1,81 | 0,33 | 0,003* |
| | ЛКС | 1,37 | 0,25 | |
| ЛПНП ⁴ (ммоль/л) | СКС | 2,90 | 0,82 | 0,015* |
| | ЛКС | 3,78 | 1,06 | |
| СМАД ⁵ , среднесуточное САД ⁶ , мм рт ст | СКС | 115,21 | 11,09 | 0,440 |
| | ЛКС | 124,74 | 13,36 | |
| СМАД, среднесуточное ДАД ⁷ , мм рт ст | СКС | 74,40 | 9,23 | 0,931 |
| | ЛКС | 76,00 | 9,67 | |
| СМАД, среднесуточное ПАД ⁸ , мм рт ст | СКС | 40,44 | 6,13 | 0,011* |
| | ЛКС | 48,38 | 9,22 | |
| СМАД, среднесуточная ЧСС ⁹ , мм рт ст | СКС | 67,89 | 6,47 | 0,847 |
| | ЛКС | 70,45 | 7,39 | |
| СМАД, среднеедневное САД, мм рт ст | СКС | 120,00 | 10,96 | 0,356 |
| | ЛКС | 126,87 | 14,62 | |
| СМАД, среднеедневное ДАД, мм рт ст | СКС | 76,82 | 9,04 | 0,695 |
| | ЛКС | 79,17 | 10,37 | |
| СМАД, среднеедневное ПАД, мм рт ст | СКС | 42,70 | 6,68 | 0,495 |
| | ЛКС | 47,86 | 10,01 | |
| СМАД, среднеедневная ЧСС, мм рт ст | СКС | 70,56 | 7,86 | 0,823 |
| | ЛКС | 73,27 | 8,28 | |
| СМАД, средненочное САД, мм рт ст | СКС | 111,36 | 18,22 | 0,510 |
| | ЛКС | 115,50 | 14,67 | |
| СМАД, средненочное ДАД, мм рт ст | СКС | 70,45 | 12,36 | 0,277 |
| | ЛКС | 67,91 | 10,37 | |
| СМАД, средненочное ПАД, мм рт ст | СКС | 37,56 | 5,94 | 0,005* |
| | ЛКС | 47,05 | 10,88 | |

Продолжение Таблицы 26

| | | | | |
|---|-----|-------|------|--------|
| СМАД, средненочная ЧСС, мм рт ст | СКС | 63,44 | 8,23 | 0,492 |
| | ЛКС | 63,35 | 6,04 | |
| Вариабельность САД день, мм рт ст | СКС | 14,60 | 6,95 | 0,045* |
| | ЛКС | 16,43 | 3,95 | |
| Вариабельность ДАД день, мм рт ст | СКС | 11,10 | 4,66 | 0,016* |
| | ЛКС | 11,39 | 2,76 | |
| Вариабельность САД ночь, мм рт ст | СКС | 9,40 | 2,99 | 0,007* |
| | ЛКС | 13,43 | 4,56 | |
| Вариабельность ДАД ночь, мм рт ст | СКС | 7,80 | 3,12 | 0,759 |
| | ЛКС | 9,67 | 3,34 | |
| Вариабельность САД сутки, мм рт ст | СКС | 15,10 | 5,51 | 0,201 |
| | ЛКС | 17,09 | 3,75 | |
| Вариабельность ДАД сутки, мм рт ст | СКС | 11,80 | 3,85 | 0,170 |
| | ЛКС | 12,09 | 2,56 | |
| СМАД – тип суточного профиля: 1 – диппер 2 – нон-диппер 3 – найт-пикер 4 – овер-диппер | СКС | 1,91 | 1,04 | 0,527 |
| | ЛКС | 2,05 | 1,17 | |
| Примечание ¹ МАГ – магистральные артерии головы, ² ЭКГ – электрокардиография, ³ ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ⁴ ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ⁵ СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ⁶ САД -систолическое артериальное давление, ⁷ ДАД – диастолическое артериальное давление, ⁸ ПАД – пульсовое артериальное давление, ⁹ ЧСС – частота сердечных сокращений ¹⁰ *-достоверность различий между группами $p \leq 0,05$ | | | | |

У пациентов с ЛКС достоверно чаще отмечается сахарный диабет и артериальная гипертензия по сравнению с пациентами с СКС. Также у пациентов с ЛКС достоверно более выражена вариабельность артериального давления и более высокое пульсовое давление. У пациентов с ЛКС достоверно чаще отмечаются

атеросклеротические изменения при дуплексном сканировании магистральных артерий головы, также в этой группе пациентов отмечаются более высокие уровни глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, гомоцистеина, липопротеидов низкой плотности и более низкие уровни ТТГ и липопротеидов высокой плотности по сравнению с пациентами с СКС.

Проведено сравнение нейропсихологических показателей в зависимости от наличия атеросклеротических изменений при дуплексном сканировании магистральных артерий головы. Было выявлено, что пациенты с атеросклеротическими изменениями при дуплексном сканировании магистральных артерий головы в отличие от пациентов без таких изменений хуже справляются с называнием категориальных ассоциаций ($17,33 \pm 4,21$ в сравнении с $21,91 \pm 9,12$; $p \leq 0,027$); обратным счетом из КШОПС ($4,75 \pm 0,46$ в сравнении с $5,00 \pm 0,00$; $p \leq 0,0001$); пробой на конструктивный праксис из КШОПС ($0,91 \pm 0,30$ в сравнении с $1,00 \pm 0,00$; $p \leq 0,03$); простой реакцией выбора из ШОЛД ($2,92 \pm 0,29$ в сравнении с $3,0 \pm 0,00$; $p \leq 0,048$); сложной реакцией выбора из ШОЛД ($2,75 \pm 0,45$ в сравнении с $3,0 \pm 0,00$; $p \leq 0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что атеросклеротические изменения при дуплексном сканировании магистральных артерий головы оказывают влияние на нейродинамические и управляющие функции пациентов.

Проведено сравнение нейропсихологических показателей в зависимости от наличия изменений на ЭКГ (блокада ветвей пучка Гиса). Было выявлено, что пациенты с изменениями на ЭКГ в отличие от пациентов с нормальной ЭКГ хуже справлялись с тестами на конструктивный праксис из КШОПС ($0,83 \pm 0,41$ в сравнении с $1,00 \pm 0,00$; $p \leq 0,0001$); сложную реакцию выбора из ШОЛД ($2,85 \pm 0,37$ в сравнении с $3,0 \pm 0,00$; $p \leq 0,019$); непосредственным воспроизведением теста на память 12 слов ($8,17 \pm 0,41$ в сравнении с $9,37 \pm 1,57$; $p \leq 0,003$); отсроченным воспроизведением теста на память 12 слов ($11,50 \pm 0,84$ в сравнении с $11,96 \pm 0,20$; $p \leq 0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушения проводимости сердца по данным ЭКГ оказывает влияние на пространственные, управляющие функции и память пациентов.

Произведено сравнение нейропсихологических показателей в зависимости от профиля суточного мониторинга АД. При сравнении профиля диппер (снижение САД и ДАД на 10-20% в период сна по сравнению с периодом бодрствования) и нон-диппер (недостаточное снижение САД и/или ДАД (менее 10%) в период сна) было выявлено, что пациенты с недостаточным снижением САД и/или ДАД в период сна по сравнению с пациентами с нормальным физиологическим профилем АД хуже справляются со сложной реакцией выбора из ШОЛД ($2,85 \pm 0,37$ в сравнении с $3,0 \pm 0,00$; $p \leq 0,008$), отсроченным воспроизведением теста на память 12 слов ($11,62 \pm 0,74$ в сравнении с $11,91 \pm 0,29$; $p \leq 0,014$). При сравнении профиля диппер (снижение САД и ДАД на 10-20% в период сна по сравнению с периодом бодрствования) и овер-диппер (чрезмерное снижение САД и/или ДАД в период сна) было выявлено, что пациенты с чрезмерным снижением САД и/или ДАД в период сна по сравнению с пациентами с нормальным физиологическим профилем АД хуже справляются с ориентацией во времени из КШОПС ($4,80 \pm 0,45$ в сравнении с $5,00 \pm 0,00$; $p \leq 0,001$), беглостью речи из ШОЛД ($2,83 \pm 0,38$ в сравнении с $3,0 \pm 0,00$; $p \leq 0,033$), со сложной реакцией выбора из ШОЛД ($2,83 \pm 0,39$ в сравнении с $3,0 \pm 0,00$; $p \leq 0,033$), тестом соединения цифр ТМТ часть А ($53,00 \pm 31,54$ в сравнении с $32,58 \pm 12,88$; $p \leq 0,045$), непосредственным воспроизведением теста на память 12 слов ($8,17 \pm 0,41$ в сравнении с $9,00 \pm 1,44$; $p \leq 0,0001$). При сравнении профиля диппер (снижение САД и ДАД на 10-20% в период сна по сравнению с периодом бодрствования) и найт-пикер (повышение АД в период сна (САД и/или ДАД в период сна превышает САД/ДАД в период бодрствования, т.е. показатель ночного снижения АД имеет отрицательное значение) было выявлено, что пациенты с повышением АД в период сна по сравнению с пациентами с нормальным физиологическим профилем АД хуже справляются с ориентацией во времени из КШОПС ($4,80 \pm 0,44$ в сравнении с $5,00 \pm 0,00$; $p \leq 0,001$), обратным счетом из КШОПС ($4,83 \pm 0,39$ в сравнении с $5,00 \pm 0,00$; $p \leq 0,033$), с тестом рисования часов ($8,58 \pm 2,57$ в сравнении с $9,60 \pm 0,89$; $p \leq 0,028$), беглостью речи из ШОЛД ($2,83 \pm 0,38$ в сравнении с $3,0 \pm 0,00$; $p \leq 0,033$), со сложной реакцией выбора из ШОЛД ($2,83 \pm 0,39$ в сравнении с $3,0 \pm 0,00$; $p \leq 0,033$).

Таким образом, полученные результаты показывают, что изменение профиля АД у пациентов с ДУКС оказывает влияние на внимание, зрительно-пространственные, управляющие функции, память и нейродинамику психических процессов.

Проведено сравнение нейропсихологических показателей в зависимости от уровня гомоцистеина в крови (выше нормы принят уровень более 20 мкмоль/л). Было выявлено, что пациенты с повышенным уровнем гомоцистеина по сравнению с пациентами с нормальными значениями гомоцистеина хуже справлялись с тестами на называние категориальных ассоциаций ($17,22 \pm 3,49$ в сравнении с $19,45 \pm 7,80$; $p \leq 0,047$); пробой на конструктивный праксис из КШОПС ($0,89 \pm 0,33$ в сравнении с $1,00 \pm 0,00$; $p \leq 0,002$); беглостью речи из ШОЛД ($2,75 \pm 0,55$ в сравнении с $3,00 \pm 0,00$; $p \leq 0,003$); с тестом на символично-цифровое замещение ($42,14 \pm 5,73$ в сравнении с $45,33 \pm 12,36$; $p \leq 0,013$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение уровня гомоцистеина влияет на скорость психических реакций, внимание и пространственные функции пациентов.

3.2.2. Заключение по результатам сравнения инструментальных и лабораторных показателей пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением

Мы показали, что у пациентов с ЛКС достоверно чаще отмечается повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. Результаты популяционных исследований [49] показывают, что более высокие концентрации в сыворотке общего холестерина, липопротеидов низкой плотности были положительно связаны с ускоренным общим снижением когнитивных функций, однако ранее не удавалось выявить параметры липидного спектра, различавшиеся у пациентов с СКС и ЛКС. В данном исследовании выявлено, что пациенты с ЛКС и артериальной гипертензией имеют более высокий уровень ЛПНП, по сравнению с пациентами с СКС.

У пациентов с ЛКС отмечалось достоверно более высокое пульсовое АД по сравнению с пациентами с СКС. Пульсовое артериальное усредненное давление

показывает ту нагрузку, которую испытывают стенки сосудов в промежутках между сокращениями сердечной мышцы. По оценкам, на каждые 5 мм рт.ст. увеличения прижизненного пульсового давления вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний при аутопсии увеличивалась примерно на 36% [210]. Вариабельность АД также была достоверно выше у пациентов с ЛКС, особенно систолического АД [181]. Вариабельность АД считается предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Вариабельность артериального давления является также фактором риска БА у пожилых людей, независимо от среднего уровня артериального давления. Все больше данных свидетельствует о том, что повышенная вариабельность артериального давления связана с развитием болезни Альцгеймера, индексируемой маркерами спинномозговой жидкости и позитронно-эмиссионной томографии [179]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что атеросклеротические изменения магистральных артерий головы оказывают влияние на нейродинамические и управляющие функции пациентов, что согласуется с проявлением хронической ишемии головного мозга, одним из клинических проявлений которой являются когнитивные нарушения лобно-подкоркового характера вследствие развивающегося нарушения связей лобных отделов с ниже лежащими отделами. Эти данные согласуются с результатами других исследований [8, 20, 41].

Мы оценили влияние ЭКГ на нейропсихологические показатели пациентов с ДУКС и выявили, что изменения на ЭКГ оказывают влияние на пространственные, управляющие функции и память пациентов. Изменения на ЭКГ у пациентов с ДУКС могут быть связаны с процессами кардиосклероза, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, которые являются известными факторами риска развития когнитивных нарушений [41].

В нашем исследовании мы выявили, что профиль СМАД влияет на когнитивные показатели пациентов с ДУКС. Полученные нами данные расходятся с данными, полученными другими исследователями [20], которые такой связи не выявили. Мы показали, что наибольшее влияние на когнитивные функции оказывает как чрезмерное снижение АД, так и его повышение, что отражается на

функциях внимания, зрительно-пространственных функциях, скорости психических процессов, управляющих функциях в большей степени.

Считается, что повышенный уровень гомоцистеина в крови является фактором риска развития когнитивных нарушений [90]. В ряде исследований показано, что уровень гомоцистеина является предиктором снижения когнитивных функций у здоровых пожилых людей [90], а гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития деменции, включая БА. Полученные нами результаты показывают, что повышение уровня гомоцистеина влияет на скорость психических реакций, внимание и пространственные функции пациентов, хотя другие исследователи связывают гипергомоцистеинемию больше с нарушениями памяти [90]. Вероятно, гипергомоцистеинемия оказывает негативное действие на проявления хронической ишемии головного мозга, хотя механизм этого влияния точно не известен.

3.2.3. Оценка значимости сердечно-сосудистых факторов риска в отношении когнитивного снижения в общей группе пациентов с доумеренным когнитивным снижением

Проведена оценка значимости сердечно-сосудистых факторов риска в отношении когнитивного снижения методом кластерного анализа (Таблица 27).

Таблица 27 - Результаты выделения наиболее значимых факторов риска по результатам кластерного анализа методом К-средних

| Показатель | Кластер | | Ошибка | | F | Значимость |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|------------|
| | Средний квадрат | Степень свободы | Средний квадрат | Степень свободы | | |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 0,035 | 1 | 0,048 | 543 | 0,731 | 0,393 |

Продолжение Таблицы 28

Примечание

КН – когнитивные нарушения

*-достоверность различий между группами $p \leq 0,05$

При использовании статистики χ -квадрат также показано, что тяжесть сердечных нарушений, артериальная гипертензия, сахарный диабет и инсульт в анамнезе оказывают максимальное влияние на тяжесть когнитивных нарушений (СКС или ЛКС).

Было проведено исследование влияния различных сердечно-сосудистых факторов на снижение когнитивных функций при определении ИПСКС (Таблица 29).

Таблица 29 - Сравнение интегрального нейропсихологического показателя пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска (метод машинного обучения)

| Факторы риска | Группа с наличием факторов риска | Группа без факторов риска | Достоверность различий |
|--|----------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Инфаркт миокарда | 41,59 ± 13,63* | 35,11 ± 9,69 | 0.01* |
| Наличие сердечных нарушений | 41,95 ± 13,74 | 39,66 ± 12,91 | 0.08 |
| Наличие сахарного диабета | 41,03 ± 13,6 | 43,51 ± 13,01 | 0,10 |
| Артериальная гипертензия | 43,48 ± 14,8* | 40,45 ± 12,92 | 0,01* |
| Инсульты | 41,72 ± 13,21* | 36,66 ± 16,32 | 0,03* |
| Примечание | | | |
| *-достоверность между группами - $p \leq 0,05$ | | | |

При проведении комбинаторного анализа и определения ИПСКС было выявлено, что наибольшее влияние на снижение когнитивных функций оказывают наличие артериальной гипертензии, а также инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе (Таблица 29).

Проведен корреляционный анализ факторов сердечно-сосудистого риска и нейропсихологических показателей. Данные корреляционного анализа факторов риска и нейропсихологических показателей приведены в Таблице 30.

Таблица 30 - Корреляционный анализ факторов риска и нейропсихологических показателей у пациентов с доумеренным когнитивным снижением

| Факторы риска | КШОПС ¹ общий балл | ШОЛД ² общий балл | Литеральные ассоциации | Категориальные ассоциации | Тест рисования часов | Тест повторения цифр |
|---|----------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|----------------------|
| Инфаркт миокарда | | r=-0,092 p≤ 0,035 | r=-0,125 p ≤0,004 | | | |
| Артериальная гипертензия | r=-0,102 p ≤0,017 | r=-0,147 p≤ 0,001 | r=-0,194 p≤ 0,017 | | r=-0,140 p≤ 0,001 | r=-0,201 p≤ 0,023 |
| Инсульты | | | r=-,095 p≤ 0,030 | r=-0,327 p ≤ 0,0001 | r=-0,185 p ≤ 0,0001 | |
| Примечание ¹ -КШОПС –краткая шкала оценки психического статуса ² -ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции | | | | | | |

По данным корреляционного анализа была выявлена отрицательная связь инфаркта миокарда в анамнезе с результатами называния литературных ассоциаций и ШОЛД (пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе хуже справлялись с вышеперечисленными тестами); отрицательная связь артериальной гипертензии с называнием литературных ассоциаций, тестом рисования часов и тестом повторения цифр, общими баллами КШОПС и ШОЛД (пациенты с артериальной гипертензией хуже справлялись с этими тестами); отрицательная связь инсультов в анамнезе с называнием литературных, категориальных ассоциаций и тестом рисования часов.

Таким образом, ССФР связаны с ухудшением скорости психических процессов, внимания, управляющих и зрительно-пространственных функций.

3.2.4. Заключение по результатам оценки значимости сердечно-сосудистых факторов риска в отношении когнитивного снижения в общей группе пациентов с доумеренным когнитивным снижением

По данным исследователей АГ связана со старением и значительно увеличивает риск сосудистых когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера [112]. Известно, что АГ приводит к дезадаптации мозгового кровообращения, к нарушению регуляции мозгового кровотока, разрежению микрососудов, нарушению гематоэнцефалического барьера, окислительному стрессу и нарушению нейроваскулярной связи. Гипертония вызывает патологические изменения в микрососудистом русле головного мозга, способствует развитию микрокровоизлияний, лакунарных инфарктов и повреждений белого вещества; эти факторы связаны со снижением когнитивных функций [307]. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей, было показано, что наличие артериальной гипертензии, в частности, сопровождается ухудшением управляющих функций и скорости мышления [307].

Наше исследование подтвердило роль сахарного диабета (СД) в развитии когнитивного дефицита по данным кластерного анализа. В настоящее время СД рассматривается в качестве важной причины когнитивного снижения [133, 174, 212, 237, 249]. Установлено, что гипергликемия и длительность СД ассоциированы с когнитивным снижением различной степени выраженности. Важно, что показанное в работе большее снижение когнитивных функций у пациентов с ДУКС при наличии ССФР касается преимущественно людей среднего возраста. Устранение или возможная коррекция ССФР – одни из главных компонентов профилактики более выраженных КН – умеренного когнитивного расстройства и деменции – в старших возрастных группах.

3.2.5. Сравнение групп пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска

Было проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска (наличия в анамнезе артериальной гипертензии, ишемического инсульта, сахарного диабета) в общей группе пациентов с ДУКС и отдельно по группам с субъективным и легким когнитивным снижением. По возрасту, полу и уровню образования группы достоверно не различались. Сравнение данных нейропсихологического исследования в группах пациентов с ДУКС в зависимости от наличия или отсутствия ССФР и показателей контрольной группы приведено в Таблице 31.

Таблица 31 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых факторов риска и контрольной группы

| Показатели | Пациенты без факторов риска | Пациенты с факторами риска | Контрольная группа |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------|
| Возраст, лет | 59,45 ±7,04 лет | 59,40±6,96 | 60,55±5,65 |
| КШОПС ¹ общий балл | 29,08±1,02 | 28,84±0,94#* | 29,35±0,78 |
| ШОЛД ² общий балл | 17,12±1,04 | 16,73±1,54#* | 17,34±0,75 |
| Литеральные ассоциации, количество слов | 14,53±4,48# | 12,75±4,71#* | 15,75±2,88 |
| Категориальные ассоциации, количество слов | 17,24±4,71 | 16,36±4,36 | 17,01±3,00 |
| Тест рисования часов, балл | 9,44±1,22 | 9,25±1,32#* | 9,71±0,46 |
| Тест соединения цифр, сек. | 44,35±17,87# | 63,24±40,56#* | 47,54±9,85 |

Продолжение Таблицы 31

| | | | |
|---|----------------|---------------|--------------|
| Тест соединения цифр и букв, сек. | 110,19±24,67 # | 137,43±46,59* | 132,34±28,17 |
| 12 слов НВ ³ , общий балл | 11,71±0,63# | 11,44±0,85#* | 11,92±0,27 |
| 12 слов ОВ ⁴ , общий балл | 11,81±0,47 | 11,55±1,12#* | 11,94±0,25 |
| Тест Бентона, количество правильных ответов | 11,0±1,41 | 11,46±1,76# | 12,89±1,76 |
| Тест повторения цифр в прямом порядке, количество цифр | 6,41±1,33# | 6,27±1,28# | 8,31±0,85 |
| Тест повторения цифр в обратном порядке, количество цифр | 4,43±1,57# | 4,12±1,12# | 6,238±1,23 |
| Тест повторения цифр, общее количество | 10,86±2,59# | 10,42±2,03# | 14,54±1,85 |
| <p>Примечание</p> <p>1-КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса;</p> <p>2-ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции;</p> <p>3- тест на память «12 слов», непосредственное воспроизведение, общее количество названных слов;</p> <p>4- тест на память «12 слов», отсроченное воспроизведение, общее количество названных слов;</p> <p># - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей групп пациентов и контрольной группы;</p> <p>*- $p \leq 0,05$ при сравнении показателей групп пациентов с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых факторов риска</p> | | | |

Как видно из Таблицы 31, при сравнении группы пациентов с сосудистыми факторами риска с контрольной группой было выявлено, что эти пациенты хуже справлялись с называнием литеральных ассоциаций, тестом рисования часов, тестом соединения цифр и называнием слов в тесте на память «12 слов» как при непосредственном, так и отсроченном воспроизведении. Также пациенты с сосудистыми факторами риска набрали статистически достоверно более низкие баллы по скрининговым шкалам по сравнению с нормой (хотя формально эти результаты не выходили за пределы нормативов).

Пациенты без ССФР отличались от группы контроля по результатам тестов на повторение цифр, количеству литеральных ассоциаций и количеству слов при непосредственном воспроизведении теста на память 12 слов.

При сравнении групп пациентов в зависимости от наличия сосудистых факторов риска было выявлено, что пациенты без сердечно-сосудистых факторов риска достоверно лучше выполняли тест на называние литеральных и категориальных ассоциаций, набрали более высокий балл по скрининговым шкалам КШОПС и ШОЛД, лучше справились с тестом рисования часов, тестом соединения цифр, тестом соединения цифр и букв и назвали больше слов при непосредственном и при отсроченном воспроизведении теста на память «12 слов».

При сравнении пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска в группе пациентов с СКС было выявлено, что пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска статистически достоверно хуже справлялись с тестом рисования часов ($9,3 \pm 0,9$) и тестом соединения цифр и букв ($156,2 \pm 66,7$) по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых факторов риска ($9,7 \pm 0,9$; $p \leq 0,023$ и $106,0 \pm 24,6$, $p \leq 0,033$ соответственно). По другим нейропсихологическим показателям достоверных различий получено не было.

При сравнении пациентов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска в группе пациентов с ЛКС было выявлено, что пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска статистически достоверно хуже справлялись с тестом соединения цифр ($63,8 \pm 39,9$ сек) по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых факторов риска ($47,64 \pm 24,1$, $p \leq 0,006$). По другим нейропсихологическим показателям достоверных различий получено не было.

Дисперсионный анализ показал, что наличие сердечно-сосудистых факторов риска наиболее тесно связано с показателями тяжести когнитивных нарушений (СКС или ЛКС) - $p \leq 0,0001$; литеральными ассоциациями $p \leq 0,011$; категориальными ассоциациями $p \leq 0,043$; тестом рисования часов $p \leq 0,012$; общим баллом ШОЛД $p \leq 0,017$; Бостонским тестом называния (количеством фонематических подсказок) $p \leq 0,04$.

3.2.6. Заключение по результатам сравнения групп пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска

Наличие связи когнитивного снижения с отягощенностью ССФР указывает на важную роль последних в ухудшении когнитивных функций при ДУКС. Показатели пациентов без ССФР отличались от характеристик контрольной группы по результатам тестов на повторение цифр, количеству литеральных ассоциаций и количеству слов при непосредственном воспроизведении в тесте на запоминание 12 слов, что согласуется с полученными нами результатами при анализе когнитивных функций пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением по отдельности. Пациенты с ССФР, помимо некоторого ухудшения показателей памяти, хуже выполняли тесты, оценивающие управляющие функции, набрали меньше баллов по ШОЛД, имели более низкие показатели в тестах последовательного соединения цифр, цифр и букв, что указывает на повреждение лобно-подкорковых связей. Это согласуется с имеющимися данными о характере когнитивной дисфункции при цереброваскулярных расстройствах [77]. Эти данные подтверждаются и в работе В.А. Парфенова и соавт. [23], где были выявлены изменения управляющих функций уже на начальном этапе АГ у лиц среднего возраста. Кластерный анализ показал, что наибольшее значение среди ССФР имеет АГ. Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей [41]. Важно, что показанное в работе большее снижение когнитивных функций у пациентов с ДУКС при наличии ССФР касается преимущественно людей среднего возраста. Устранение или возможная коррекция ССФР могут быть важным компонентом профилактики более выраженных КН – умеренного когнитивного расстройства и деменции – в старших возрастных группах.

3.2.7. Выделение наиболее информативного набора нейропсихологических показателей пациентов

Для выделения наиболее информативных тестов для дифференциальной диагностики СКС и ЛКС применялся метод логической регрессии (Таблица 32).

Таблица 32 - Выделение наиболее информативного набора нейропсихологических тестов методом логической регрессии

| Нейропсихологические методы | Значение | Значимость, $p \leq$ |
|--|----------|----------------------|
| Ассоциации литеральные | 2,522 | 0,112 |
| Ассоциации категориальные | 5,454 | 0,020* |
| КШОПС ¹ память | 1,085 | 0,298 |
| КШОПС общий балл | 1,323 | 0,250 |
| Тест рисования часов | 0,161 | 0,688 |
| ШОЛД ² - праксис | 0,075 | 0,784 |
| ШОЛД - беглость речи | 0,481 | 0,488 |
| ШОЛД общий балл | 1,663 | 0,197 |
| Тест Бентона | 4,963 | 0,026* |
| ТМТ, часть А ³ | 1,784 | 0,182 |
| ТМТ, часть В ⁴ | 4,580 | 0,032* |
| 12 слов-НВ ⁵ общий балл | 0,941 | 0,332 |
| 12 слов-ОВ ⁶ общий балл | 0,150 | 0,699 |
| Символьно-цифровое замещение | 9,129 | 0,003* |
| Повторение цифр вперед | 0,076 | 0,782 |
| Повторение цифр назад | 2,402 | 0,121 |
| Повторение цифр общее значение | 1,092 | 0,296 |
| Тест Мюнстерберга | 11,521 | 0,001* |
| Примечание | | |
| ¹ КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; | | |
| ² ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; | | |
| ³ ТМТ часть А – тест соединения цифр, | | |
| ⁴ ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв; | | |
| ⁵ 12 слов НВ- тест на память 12 слов, непосредственное воспроизведение; | | |
| ⁶ 12 слов ОВ – тест на память 12 слов, отсроченное воспроизведение. | | |
| ⁷ * достоверность между группами - $p \leq 0,05$ | | |

Было выявлено, что наиболее информативными являются тест символьно-цифрового замещения (как общее значение, так и число правильных ответов) и тест на внимание Мюнстерберга. В целях проверки полученных данных

проведена классификация пациентов на группы субъективного и легкого когнитивного снижения по выделенному набору тестов методом логистической регрессии (Таблица 33).

Таблица 33 - Классификация пациентов на группы субъективного и легкого когнитивного снижения по выделенному набору тестов методом логистической регрессии

| Наблюдения | | Предсказанные | | |
|---|-----|-------------------------|------------------|--------------------|
| | | Степень КН ¹ | | Процент правильных |
| | | СКС ² | ЛКС ³ | |
| Степень КН | СКС | 11 | 2 | 100,0 |
| | ЛКС | 2 | 27 | 100,0 |
| Общая процентная доля | | | | 100,0 |
| Примечание | | | | |
| ¹ КН – когнитивное нарушение; | | | | |
| ² СКС-субъективное когнитивное снижение; | | | | |
| ³ ЛКС – легкое когнитивное снижение | | | | |

Наиболее полезным показателем в Таблице 33 является показатель общего процента, который определяет процент наблюдений, правильно классифицируемых моделью. В этом случае модель логистической регрессии смогла правильно предсказать результат разделения пациентов на группы 100%, что свидетельствует о высокой информативности набора тестов: тест символьно-цифрового замещения, тест на внимание Мюнстерберга (самые информативные), а также тест на называние категориальных ассоциаций, тест Бентона и тест соединения цифр и букв ТМТ часть В. Учитывая, что при ЛКС в большей степени отмечаются нейродинамические нарушения, то тесты Мюнстерберга, символьно-цифрового замещения и Бентона являются более предпочтительными для дифференциации степени начального когнитивного дефицита.

Для удобства применения в клинической практике нами просчитаны цифровые значения $1,5 \sigma$ по результатам значимых тестов в группе нормы (см. приложение Т) и даны референсные значения выполнения нейропсихологических

тестов, за пределами которых результат будет трактоваться соответствующим УКР.

3.2.8. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с домеренным когнитивным снижением в зависимости от генетического исследования (наличия гена АРОЕ ε4)

Генетическое исследование было выполнено 30 пациентам: ген АРОЕ ε4 был обнаружен у 12 пациентов (40%). В Таблице 34 приведено сравнение групп пациентов с ДУКС в зависимости от наличия гена АРОЕ ε4.

Таблица 34 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с домеренным когнитивным снижением в зависимости от наличия гена АРОЕ ε4

| Показатель | Наличие АРОЕ E4 | Среднее | Среднеквадратичное отклонение | Достоверность $p \leq$ |
|-----------------------------------|-----------------|---------|-------------------------------|------------------------|
| Ассоциации литеральные | не обнаружен | 14,50 | 5,27 | 0,252 |
| | обнаружен | 18,75 | 9,21 | |
| Ассоциации категориальные | не обнаружен | 18,17 | 4,51 | 0,176 |
| | обнаружен | 19,75 | 8,52 | |
| КШОПС ¹ , память | не обнаружен | 2,83 | 0,39 | 0,627 |
| | обнаружен | 2,88 | 0,35 | |
| КШОПС, общий балл | не обнаружен | 29,58 | 0,52 | 0,559 |
| | обнаружен | 28,63 | 0,74 | |
| Тест рисования часов | не обнаружен | 9,08 | 2,15 | 0,493 |
| | обнаружен | 8,25 | 2,71 | |
| ШОЛД ² , беглость речи | не обнаружен | 2,75 | 0,45 | 0,628 |
| | обнаружен | 3,00 | 0,00 | |
| ШОЛД, праксис | не обнаружен | 2,58 | 0,67 | 0,716 |
| | обнаружен | 2,63 | 0,52 | |
| ШОЛД, общий балл | не обнаружен | 17,33 | 0,65 | 0,225 |
| | обнаружен | 17,38 | 0,74 | |
| Тест Бентона | не обнаружен | 11,92 | 1,31 | 0,716 |
| | обнаружен | 12,25 | 1,17 | |
| ТМТ часть А ³ | не обнаружен | 38,75 | 15,27 | 0,225 |
| | обнаружен | 40,75 | 26,00 | |
| ТМТ часть В ⁴ | не обнаружен | 92,67 | 31,71 | 0,015* |

Продолжение Таблицы 34

| | | | | |
|--|--------------|--------|-------|--------|
| | обнаружен | 118,00 | 94,70 | |
| 12 слов-НВ ⁵ , общий балл | не обнаружен | 12,00 | 0,00 | 0,010* |
| | обнаружен | 8,00 | 1,45 | |
| 12 слов-ОВ ⁶ , общий балл | не обнаружен | 11,83 | 0,39 | 0,916 |
| | обнаружен | 11,75 | 0,71 | |
| Тест символно- цифрового замещения | не обнаружен | 42,73 | 10,55 | 0,235 |
| | обнаружен | 47,38 | 13,88 | |
| Общий балл по шкале Бэка | не обнаружен | 17,08 | 9,09 | 0,822 |
| | обнаружен | 17,75 | 8,71 | |
| Личная тревожность | не обнаружен | 46,83 | 10,62 | 0,115 |
| | обнаружен | 48,88 | 6,56 | |
| Ситуативная тревожность | не обнаружен | 39,00 | 6,73 | 0,846 |
| | обнаружен | 38,13 | 7,32 | |
| Повторение цифр вперед | не обнаружен | 5,64 | 1,12 | 0,259 |
| | обнаружен | 5,75 | 1,49 | |
| Повторение цифр назад | не обнаружен | 4,64 | 1,21 | 0,436 |
| | обнаружен | 4,50 | 1,20 | |
| Повторение цифр общее | не обнаружен | 10,28 | 2,15 | 0,103 |
| | обнаружен | 10,25 | 2,49 | |
| Тест Мюнстерберга | не обнаружен | 18,00 | 5,48 | 0,210 |
| | обнаружен | 20,13 | 4,77 | |
| Примечание | | | | |
| ¹ КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; | | | | |
| ² ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; | | | | |
| ³ ТМТ часть А – тест соединения цифр, | | | | |
| ⁴ ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв; | | | | |
| ⁵ 12 слов НВ- тест на память 12 слов, непосредственное воспроизведение; | | | | |
| ⁶ 12 слов ОВ – тест на память 12 слов, отсроченное воспроизведение; | | | | |
| ⁷ *- достоверность между группами $p \leq 0,05$ | | | | |

Было выявлено, что пациенты с геном АРОЕ ε4 имели статистически достоверно более низкие показатели по непосредственному воспроизведению теста на память и хуже справлялись с тестом последовательного соединения цифр и букв (часть В).

3.2.9. Исследование нейровизуализационных показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением

38 пациентам (33 женщины, 5 мужчин) среднего возраста ($60,77 \pm 9,4$ лет) проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, включающая оценку наличия и степени микроангиопатии (МАГ), морфометрию МОВД, гиппокампов и объема головного мозга (расчеты проводились сотрудником Центра информационных технологий в проектировании РАН Д.С.Смирновым). Пациенты были разделены на две группы: с субъективным когнитивным снижением (СКС) - 15 пациентов, в возрасте $53,5 \pm 6,94$ лет и легким когнитивным снижением (ЛКС) - 23 человека в возрасте $63,35 \pm 8,64$ лет (группы статистически не различались по возрасту).

При сравнении нейровизуализационных показателей пациентов с СКС и ЛКС была выявлена статистически достоверно более выраженная степень медиальной темпоральной атрофии (атрофии гиппокампов) у пациентов с ЛКС по сравнению с пациентами с СКС (Таблица 35).

Таблица 35 - Сравнение нейровизуализационных показателей пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением

| Показатель | Степень КН ¹ | Среднее \pm Среднеквадратичное отклонение | Достоверность, $p \leq$ |
|--|-------------------------|---|-------------------------|
| Возраст | СКС ² | $53,53 \pm 6,95$ | 0,382 |
| | ЛКС ³ | $63,35 \pm 8,64$ | |
| Микроангиопатия по данным МРТ ⁴ | СКС | $0,60 \pm 0,51$ | 0,008* |
| | ЛКС | $0,83 \pm 0,39$ | |
| Степень Фазекаса по МРТ | СКС | $0,60 \pm 0,51$ | 0,133 |
| | ЛКС | $0,91 \pm 0,52$ | |
| Наличие МТА ⁵ | СКС | $0,47 \pm 0,52$ | 0,582 |
| | ЛКС | $0,61 \pm 0,58$ | |
| Степень атрофии по МРТ | СКС | $0,47 \pm 0,52$ | 0,039* |
| | ЛКС | $0,61 \pm 0,58$ | |
| Объем левого гиппокампа | СКС | $2562,98 \pm 312,36$ | 0,179 |

Продолжение Таблицы 35

| | | | |
|---|-----|---------------------|--------|
| | ЛКС | 2507,74±435,97 | |
| Объем правого гиппокампа | СКС | 2707,72±235,18 | 0,135 |
| | ЛКС | 2585,03±455,59 | |
| Средний объем гиппокампов | СКС | 2635,47±215,66 | 0,047* |
| | ЛКС | 2498,33±381,56 | |
| Средний объем мозга | СКС | 1395189,14±93738,88 | 0,238 |
| | ЛКС | 1343006,44±70891,20 | |
| Примечание | | | |
| ¹ КН – когнитивные нарушения; | | | |
| ² СКС-субъективное когнитивное снижение; | | | |
| ³ ЛКС – легкое когнитивное снижение; | | | |
| ⁴ МРТ – магнитно-резонансная томография; | | | |
| ⁵ МТА – медиальная темпоральная атрофия; | | | |
| ⁶ *-достоверность между группами $p \leq 0,05$ | | | |

При сравнении нейровизуализационных показателей в зависимости от наличия\отсутствия микроангиопатии достоверных различий между пациентами с СКС и ЛКС не было выявлено.

Было проведено сравнение данных МРТ пациентов с ДУКС в зависимости от наличия гена АРОЕ ε4, которое представлено в Таблице 36.

Таблица 36 - Сравнение нейровизуализационных показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от наличия гена АРОЕ ε4

| Показатель | Наличие АРОЕ ε4 | Среднее± Среднеквадратичное отклонение | Достоверность, P≤ |
|--------------------------------------|-----------------|---|-------------------|
| Наличие микроангиопатии | Не обнаружен | 0,82±0,41 | 0,103 |
| | обнаружен | 0,63±0,52 | |
| Степень Фазекаса по МРТ ¹ | Не обнаружен | 0,82±0,41 | 0,083 |
| | обнаружен | 0,75±0,71 | |
| Степень атрофии по МРТ | Не обнаружен | 0,46±0,52 | 0,210 |
| | обнаружен | 0,63±0,74 | |
| Объем левого гиппокампа | Не обнаружен | 2643,25±274,17 | 0,279 |
| | обнаружен | 2392,40±555,87 | |
| Объем правого гиппокампа | Не обнаружен | 2833,13±496,36 | 0,009* |
| | обнаружен | 2471,90±424,75 | |
| Средний объем гиппокампов | Не обнаружен | 2727,54±313,44 | 0,021* |

Продолжение Таблицы 36

| | | | |
|--|--------------|---------------------|--------|
| | обнаружен | 2361,21±252,30 | |
| Суммарный объем гиппокампов | Не обнаружен | 5455,08±626,88 | 0,025* |
| | обнаружен | 4722,42±504,60 | |
| Средний объем Мозга | Не обнаружен | 1378583,56±70448,41 | 0,690 |
| | обнаружен | 1310264,29±64793,11 | |
| Примечание | | | |
| 1 МРТ – магнитно-резонансная томография | | | |
| 2 * достоверность между группами $p \leq 0,05$ | | | |

При сравнении данных МРТ головного мозга пациентов с ДУКС в зависимости от наличия гена АРОЕ $\epsilon 4$ было выявлено, что у пациентов-носителей гена АРОЕ $\epsilon 4$ выявляется статистически достоверно меньший объем правого гиппокампа, средний и суммарный объем гиппокампов меньше по сравнению с пациентами, у которых ген АРОЕ $\epsilon 4$ не обнаружен.

Проведен сравнительный анализ данных МРТ головного мозга в зависимости от наличия клинической депрессии у пациентов с ДУКС (Таблица 37).

Таблица 37 - Нейровизуализационные показатели пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от наличия депрессии

| Нейровизуализационные данные | Депрессия | | Среднее± Среднеквадратичное отклонение | Достоверность $p \leq 0,05$ |
|--|----------------|----------------|---|--------------------------------|
| | нет депрессии | есть депрессия | | |
| Микроангиопатия по данным МРТ ¹ | нет депрессии | есть депрессия | 0,60±0,51 | 0,012* |
| | есть депрессия | | 0,82±0,39 | |
| Степень Фазекаса по МРТ | нет депрессии | есть депрессия | 0,60±0,51 | 0,170 |
| | есть депрессия | | 0,91±0,53 | |
| Степень атрофии по МРТ | нет депрессии | есть депрессия | 0,33±0,49 | 0,05* |
| | есть депрессия | | 0,75±0,58 | |
| Объем левого гиппокампа | нет депрессии | есть депрессия | 2630,92±358,46 | 0,769 |
| | есть депрессия | | 2467,06±393,79 | |
| Объем правого гиппокампа | нет депрессии | есть депрессия | 2665,98±279,91 | 0,266 |
| | есть депрессия | | 2621,40±433,46 | |
| Средний объем гиппокампов | нет депрессии | есть депрессия | 2601,57±238,13 | 0,183 |
| | есть депрессия | | 2527,80±370,45 | |
| Суммарный объем гиппокампов | нет депрессии | есть депрессия | 5203,13±476,27 | 0,183 |
| | есть депрессия | | 5055,61±740,89 | |

Продолжение Таблицы 37

| | | | |
|--|----------------|---------------------|-------|
| Средний объем Мозга | нет депрессии | 1403312,00±85620,51 | 0,851 |
| | есть депрессия | 1340683,50±75847,13 | |
| Примечание | | | |
| 1 МРТ – магнитно-резонансная томография | | | |
| 2 *-достоверность между группами $p \leq 0,05$ | | | |

Было выявлено, что у пациентов с депрессией статистически достоверно чаще выявляется микроангиопатия и более выражена атрофия по данным МРТ головного мозга.

Проведен корреляционный анализ нейровизуализационных данных с анамнестическими, нейропсихологическими и лабораторными данными у пациентов с ДУКС, который представлен в Таблице 38.

Таблица 38 - Корреляционный анализ нейровизуализационных показателей с нейропсихологическими и лабораторными данными у пациентов с доумеренным когнитивным снижением

| Нейровизуализационные данные | Показатели | Коэффициент корреляции (r) и достоверность $p \leq 0,05$ |
|--------------------------------------|---|--|
| Микроангиопатия | Тест на память «12 слов» отсроченное воспроизведение | $r = -0,391; p \leq 0,008$ |
| | Тест «Символьно-цифровое замещение» | $r = -0,354; p \leq 0,040$ |
| | Тест Мюнстерберга | $r = -0,442; p \leq 0,008$ |
| | Уровень триглицеридов | $r = 0,461; p \leq 0,009$ |
| Степень Фазекаса по МРТ ¹ | Тест на память «12 слов» непосредственное воспроизведение | $r = -0,332; p \leq 0,042$ |

Продолжение Таблицы 38

| | | |
|-------------------------|--|----------------------------|
| | Тест на память «12 слов» отсроченное воспроизведение | $r = -0,344; p \leq 0,035$ |
| | Тест «Символьно-цифровое замещение» | $r = -0,436; p \leq 0,01$ |
| | Тест Мюнстерберга | $r = -0,523; p \leq 0,001$ |
| | Субтест «Концептуализация» из ШОЛД ² | $r = -0,332; p \leq 0,041$ |
| | Тест на называние категориальных ассоциаций | $r = -0,440; p \leq 0,006$ |
| | Уровень триглециридов | $r = 0,427; p \leq 0,017$ |
| Степень атрофии по МРТ | Общий балл по КШОПС ³ | $r = -0,404; p \leq 0,012$ |
| | Субтест «Счет» из КШОПС | $r = 0,392; p \leq 0,015$ |
| | Тест на называние категориальных ассоциаций | $r = -0,349; p \leq 0,032$ |
| | Тест на название литеральных ассоциаций | $r = -0,325; p \leq 0,046$ |
| | Тест соединения цифр и букв (ТМТ часть В) | $r = 0,388; p \leq 0,016$ |
| | Тест на память «12 слов», непосредственное воспроизведение | $r = -0,435; p \leq 0,006$ |
| | Ситуативная тревожность | $r = -0,397; p \leq 0,018$ |
| Объем левого гиппокампа | Тест на память «12 слов», Общий балл | $r = 0,455; p \leq 0,013$ |

Продолжение Таблицы 38

| | | |
|-----------------------------|---|----------------------------|
| | Тест рисования часов | $r = 0,467; p \leq 0,012$ |
| | Субтест «Счет» из КШОПС | $r = 0,393; p \leq 0,039$ |
| | Субтест на беглость речи из ШОЛД | $r = 0,410; p \leq 0,027$ |
| | Тест соединения цифр и букв (ТМТ часть В) | $r = -0,553; p \leq 0,005$ |
| | Тест соединения цифр (ТМТ часть А) | $r = -0,417; p \leq 0,027$ |
| | Тест литеральных ассоциаций | $r = 0,430; p \leq 0,022$ |
| | Наличие АРОЕ $\epsilon 4^4$ | $r = -0,536; p \leq 0,032$ |
| Объем правого гиппокампа | Тест соединения цифр и букв (ТМТ часть В) | $r = -0,403; p \leq 0,037$ |
| | Наличие АРОЕ $\epsilon 4$ | $r = -0,601; p \leq 0,014$ |
| | Субтест «Счет» из КШОПС | $r = 0,392; p \leq 0,039$ |
| Суммарный объем гиппокампов | Наличие АРОЕ $\epsilon 4$ | $r = -0,558; p \leq 0,025$ |
| | Тест соединения цифр (ТМТ часть А) | $r = -0,394; p \leq 0,038$ |
| | Тест соединения цифр и букв (ТМТ часть В) | $r = -0,525; p \leq 0,005$ |
| | Тест «Символьно-цифровое замещение» | $r = 0,482; p \leq 0,017$ |
| Средний объем гиппокампов | Наличие АРОЕ $\epsilon 4$ | $r = -0,558; p \leq 0,025$ |
| | Тест соединения цифр (ТМТ часть А) | $r = -0,394; p \leq 0,038$ |
| | Тест соединения цифр и букв (ТМТ часть В) | $r = -0,525; p \leq 0,005$ |
| | Тест «Символьно-цифровое замещение» | $r = 0,482; p \leq 0,017$ |

Продолжение Таблицы 38

| | | |
|--|---|----------------------------|
| Объем Мозга | Наличие АРОЕ ε4 | $r = -0,643; p \leq 0,007$ |
| | Тест категориальных ассоциаций | $r = 0,398; p \leq 0,036$ |
| | Тест Бентона | $r = 0,433; p \leq 0,034$ |
| | Тест соединения цифр и букв (ТМТ часть В) | $r = -0,470; p \leq 0,013$ |
| Примечание | | |
| 1 МРТ – магнитно-резонансная томография; | | |
| 2 ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; | | |
| 3 КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; | | |
| 4 АРОЕ ε4 – Аполипротеин ε4; | | |
| 5 *-достоверность между группами $p \leq 0,05$ | | |

По данным Таблицы 38 нейровизуализационные показатели пациентов с ДУКС коррелировали с рядом нейропсихологических показателей, при этом показатели сосудистого поражения головного мозга (микроангиопатия, степень микроангиопатии по шкале Fazekas) коррелировали с нейродинамическими показателями (тест на беглость речи, тест на внимание Мюнстерберга, тест символично-цифрового кодирования), показателями управляющих функций (показатели ШОЛД) и уровнем триглицеридов, а показатели атрофического процесса коррелировали с носительством АРОЕ ε4.

3.2.10. Заключение по результатам сравнения нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от генетического исследования (наличия гена АРОЕ ε4) и исследования нейровизуализационных показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением

При анализе нейровизуализационных показателей у пациентов - носителей АРОЕ ε4 был обнаружен меньший средний и суммарный объем гиппокампов. При

анализе нейровизуализационных показателей пациентов в зависимости от наличия аллеля гена APOE ε4 было выявлено, что у пациентов-носителей этого аллеля обнаружен статистически достоверно меньший объем гиппокампов, в большей степени за счет правого гиппокампа. В ряде исследований было показано, что наличие гена APOE ε4 может увеличивать риск развития альцгеймеровской деменции у пациентов с СКС [77, 79, 268]. Корейские исследователи показали, что «начальные проявления умеренного когнитивного расстройства» амнестического типа (близкие к ЛКС по нашей классификации) и «субъективные снижения памяти» - (СКС) теснее связаны с наличием аллеля APOE ε4 по сравнению с контролем [79]. Показано также, что носители APOE ε4 с СКС имеют более выраженные нарушения памяти (что согласуется с полученными нами данными) и её ускоренное ухудшение со временем [159].

При анализе нейропсихологических характеристик пациентов в зависимости от наличия гена APOE ε4 было выявлено, что пациенты-носители гена APOE ε4 справились хуже с тестом на память и тестом последовательного соединения цифр и букв. По сосудистым показателям МРТ группы пациентов в зависимости от носительства гена APOE ε4 не отличались. В ряде исследований было показано, что сочетание наличия APOE с маркерами бета-амилоида и тау-протеина может увеличивать риск развития альцгеймеровской деменции у пациентов с СКС [82], а некоторые последние исследования сообщают о сочетании маркеров бета-амилоида и тау-протеина и APOE ε4 при БА [332]. У наших пациентов с наличием гена APOE ε4 отмечались худшие показатели памяти, что объясняется более низким суммарным и средним объемом гиппокампов у этих пациентов. Одновременно пациенты с наличием гена APOE ε4 хуже справлялись с тестом соединения цифр и букв, при выполнении которого имеют значение не только управляющие функции (способность пациентов усвоить, поддерживать заданную программу), но и память (нужно помнить алфавит, ряд пациентов хуже справляются с этим тестом из-за нарушений памяти). Поэтому в данном случае худшие показатели по тесту соединения цифр и букв пациентов с носительством гена APOE ε4 можно объяснить скорее всего проблемами с памятью, однако, нельзя

исключать и влияние сосудистых нарушений на управляющие функции у этих пациентов.

Данные многочисленных исследований указывают на связь между БА и сердечно-сосудистыми факторами риска [63,103]. Авторы объясняют это тем, что у пожилых людей церебральная перфузия снижается с возрастом, а дополнительное снижение церебрального кровотока, возникающее из-за сердечно-сосудистой патологии, увеличивает вероятность развития БА. С другой стороны, для БА $\epsilon 4$ вариант гена, кодирующего APOE, является хорошо известным фактором риска. Согласно полученным нами данным у пациентов с носительством гена APOE $\epsilon 4$ сочетание нейровизуализационных данных с показателями памяти может отражать развивающийся нейродегенеративный процесс.

Нейровизуализационное исследование пациентов с ДУКС показало статистически достоверно большую выраженность микроангиопатии, атрофии коры головного мозга и уменьшение среднего объема гиппокампов у пациентов с ЛКС по сравнению с пациентами с СКС, что объясняет нарастание когнитивного дефицита у этих пациентов. Более выраженная микроангиопатия у пациентов с ЛКС сочетается с более частым выявлением сердечно-сосудистых факторов риска в этой группе пациентов, особенно значительно большей представленностью артериальной гипертензии (АГ) в группе пациентов с ЛКС. Известно, что АГ – ведущий патогенетический фактор развития микроангиопатии [99, 132]. Накапливаются доказательства того, что сосудистые факторы выступают катализатором развития нейродегенеративного процесса [21, 70, 120]. При этом МРТ играет центральную роль в диагностике различных типов микроангиопатии. В ряде исследований показано значение сердечно-сосудистых факторов риска в развитии ДУКС [41, 77]. Наши данные подтверждают значение церебральной микроангиопатии в развитии когнитивного дефицита. При этом не было получено статистически достоверных различий по изучавшимся МРТ-характеристикам в этих группах в зависимости от наличия\отсутствия микроангиопатии что, вероятно обусловлено легкой ее степенью [41, 77].

В систематическом обзоре Arrondo P. и соавт., показано, что атрофия медиальных отделов височных долей часто отмечается при СКС [51]. Этими авторами также обнаружена асимметрия атрофии гиппокампов, причем на стадии СКС больше страдал правый гиппокамп, а при УКР и деменции - левый гиппокамп [51]. По нашим данным пациенты с СКС отличаются от пациентов с ЛКС по среднему объему гиппокампов и выраженности МТА. Данные исследования Rivas-Fernández M. Á. и соавт. указывают на специфический для БА паттерн нейроструктурных изменений с участием структур медиальной височной доли (гиппокамп и энторинальная кора) [38], а также височно-теменной коры, который был выявлен у пациентов с СКС. Авторы вводят понятие «индекса сигнатуры болезни Альцгеймера», который включает области головного мозга, уязвимые для нейродегенеративного процесса и связанные с деменцией при БА [254]. Данное исследование показало, что у пациентов с ЛКС выявляются тонкие структурные изменения в тех же областях мозга, что и при БА.

По данным нашего исследования у пациентов с депрессией выявлена большая выраженность микроангиопатии и атрофии головного мозга. Показано, что при депрессии в гиппокампе наблюдаются патологические изменения в виде потери синапсов и нарушения нейрогенеза, что приводит к снижению объема гиппокампа, которое можно выявить при МРТ [101, 110]. Возможно, этим объясняется большая выраженность атрофии у наших пациентов с ДУКС и депрессией. Одновременно, у пациентов с депрессией была выявлена достоверно более выраженная степень микроангиопатии при МРТ. Депрессия входит в спектр характерных проявлений сосудистого поражения головного мозга. Ряд исследований свидетельствует о высокой ассоциации возраст-зависимых заболеваний сосудов головного мозга с эмоциональными расстройствами [3, 170].

В данном исследовании показано, что нейровизуализационные показатели пациентов с ДУКС коррелировали с рядом нейропсихологических показателей, при этом показатели сосудистого поражения головного мозга (микроангиопатия, степень микроангиопатии по шкале Fazekas) коррелировали с нейродинамическими показателями и показателями управляющих функций и

уровнем триглицеридов, что вполне объяснимо, так как триглицериды являются отражением активности процессов атеросклероза, а сосудистое поражение головного мозга, как правило проявляется нарушением регуляторных и нейродинамических функций [132]. При этом выявлена корреляция показателей сосудистого поражения головного мозга с показателями памяти (как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения), что может быть отражением связи сосудистого поражения с процессами нейродегенерации.

Показатели атрофического процесса, объемы головного мозга и гиппокампов коррелировали с показателями памяти и зрительно-пространственных функций, что объясняется локализацией этих функций в теменно-височных отделах коры головного мозга [211]. Были обнаружены высокие отрицательные корреляции наличия АРОЕ $\epsilon 4$ и объема головного мозга и гиппокампов, что объясняется тесной связью наличия АРОЕ $\epsilon 4$ с нейродегенерацией.

Полученные нами данные могут свидетельствовать о комплексном сосудистом и нейродегенеративном процессе в развитии ДУКС с вероятными межиндивидуальными различиями пациентов, что указывает на необходимость сочетанного клинико-психологического и лабораторно-инструментального обследования пациентов уже на этапе ДУКС с целью индивидуализированного лечения и профилактики нарастания когнитивного дефекта.

3.2.11. Исследование пациентов с доумеренным когнитивным снижением в динамике

30 пациентов с ДУКС (среднего возраста $60,24 \pm 9,07$ лет) были осмотрены в динамике через 1 год. Из них 13 человек с СКС (43%), 17 человек с ЛКС (57%). Через 1 год у 6 человек (20%) отмечалось УКР, у 8 человек СКС (27%), у 16 человек ЛКС (53%). Через 1 год у 70% пациентов с СКС отмечалось стабильное состояние, у 10% пациентов с субъективным когнитивным снижением через 1 год развилось легкое когнитивное снижение, у 16% пациентов с СКС развилось УКР. Через 1 год

у 76% пациентов с ЛКС отмечалось стабильное состояние, у 24% пациентов развилось УКР.

Сравнение клинико-нейропсихологических показателей пациентов на первичном визите и через 1 год представлено в Таблице 39.

Таблица 39 - Сравнение лабораторно-нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в динамике через 1 год

| Показатели | Динамика | Среднее± Среднеквадратичное отклонение | Достоверность, $p \leq$ |
|-------------------------------------|------------|--|-------------------------|
| Степень когнитивного снижения | первично | 1,54±0,51 | 0,029* |
| | в динамике | 1,88±0,74 | |
| Глюкоза (ммоль/л) | первично | 5,33±0,56 | 0,915 |
| | в динамике | 5,18±0,52 | |
| Общий холестерин (ммоль/л) | первично | 5,94±0,75 | 0,291 |
| | в динамике | 5,28±1,30 | |
| Триглицериды (ммоль/л) | первично | 1,18±0,48 | 0,344 |
| | в динамике | 0,77±0,21 | |
| ТТГ ¹ (мЕд/л) | первично | 7,42±10,40 | 0,607 |
| | в динамике | 2,72±1,35 | |
| ЛПНП ² (ммоль/л) | первично | 2,77±1,63 | 0,844 |
| | в динамике | 2,75±0,80 | |
| Ассоциации литеральные | первично | 15,96±5,83 | 0,000* |
| | в динамике | 16,32±6,38 | |
| Ассоциации категориальные | первично | 18,16±6,03 | 0,000* |
| | в динамике | 19,00±5,34 | |
| КШОПС ³ , субтест память | первично | 2,64±0,57 | 0,066 |
| | в динамике | 2,40±0,71 | |
| КШОПС, общий балл | первично | 29,28±0,61 | 0,001* |
| | в динамике | 28,84±1,43 | |
| Тест рисования часов | первично | 8,40±2,42 | 0,273 |
| | в динамике | 9,32±1,73 | |
| ШОЛД ⁴ , беглость речи | первично | 2,88±0,33 | 0,000* |
| | в динамике | 2,84±0,47 | |
| ШОЛД, праксис | первично | 2,68±0,63 | 0,167 |
| | в динамике | 2,44±0,82 | |
| ШОЛД, общий балл | первично | 17,44±0,71 | 0,098 |

Продолжение Таблицы 39

| | | | |
|---|------------|--------------|--------|
| | в динамике | 17,04±0,79 | |
| тест Бентона | первично | 12,17±1,30 | 0,247 |
| | в динамике | 12,35±1,61 | |
| ТМТ часть А ⁵ , сек | первично | 38,40±15,72 | 0,000* |
| | в динамике | 38,68±17,53 | |
| ТМТ часть В ⁶ , сек | первично | 101,32±54,84 | 0,000* |
| | в динамике | 96,32±52,72 | |
| 12 слов-НВ ⁷ общий балл | первично | 11,96±0,20 | 0,775 |
| | в динамике | 11,92±0,28 | |
| 12 слов-ОВ ⁸ общий балл | первично | 11,84±0,47 | 0,004* |
| | в динамике | 11,84±0,37 | |
| 12 слов, общий балл | первично | 23,80±0,50 | 0,000* |
| | в динамике | 23,76±0,52 | |
| Символьно-цифровое замещение | первично | 43,50±9,72 | 0,000* |
| | в динамике | 42,32±9,49 | |
| Общий балл по шкале Бэка | первично | 17,16±9,36 | 0,000* |
| | в динамике | 18,32±10,04 | |
| Личная тревожность по шкале Спилберга | первично | 46,29±8,64 | 0,000* |
| | в динамике | 45,08±8,68 | |
| Ситуативная тревожность по шкале Спилберга | первично | 38,88±7,76 | 0,001* |
| | в динамике | 37,50±7,51 | |
| Повторение цифр вперед | первично | 5,55±1,10 | 0,000* |
| | в динамике | 5,86±1,17 | |
| Повторение цифр назад | первично | 4,68±1,04 | 0,000* |
| | в динамике | 4,50±1,26 | |
| Повторение цифр, общее | первично | 10,23±1,97 | 0,000* |
| | в динамике | 10,46±2,26 | |
| Тест Мюнстерберга | первично | 18,55±4,89 | 0,011* |
| | в динамике | 18,77±4,25 | |
| Примечание | | | |
| 1 ЛПНП – липопропротеиды низкой плотности, | | | |
| 2 ТТГ-тиреотропный гормон, | | | |
| 3 КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; | | | |
| 4 ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; | | | |
| 5 ТМТ часть А – тест соединения цифр, | | | |
| 6 ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв; | | | |
| 7 12 слов НВ- тест на память 12 слов, непосредственное воспроизведение; | | | |
| 8 12 слов ОВ – тест на память 12 слов, отсроченное воспроизведение; | | | |
| 9 *-достоверность между группами $p \leq 0,05$ | | | |

Распределение пациентов по степени когнитивного дефицита изначально и через 1 год при осмотре в динамике представлено на Рисунке 9.



Рисунок 9 - Распределение пациентов по степени когнитивного дефицита, осмотренных в динамике через 1 год

Примечание

СКС-субъективное когнитивное снижение,

ЛКС – легкое когнитивное снижение,

УКР – умеренное когнитивное расстройство

В качестве демонстрации влияния ССФР на когнитивный статус приводим следующее клиническое наблюдение.

Клинической наблюдение 2

Пациентка 74 лет обратилась на специализированный амбулаторный прием в 2019 году с жалобами на прогрессирующую забывчивость в течение последних 3-х лет. В анамнезе артериальная гипертензия с подъемами АД до 180\100 мм рт ст (получает антигипертензивную терапию: кандесартан 8 мг, конкор 5 мг), дислипидемия (получает крестор 10 мг). Наследственный анамнез без особенностей. По специальности химик, имеет ученую степень кандидата химических наук. При осмотре отмечается наличие рефлексов орального автоматизма, оживление сухожильных рефлексов справа без патологических

знаков. Мышечная сила достаточна, мышечный тонус не изменен. Чувствительных и координаторных нарушений нет.

При нейропсихологическом исследовании: тест на память 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 7 слов и 5 с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 8 слов и 4 слова с подсказкой (всего 12 слов). Зрительная память по Бентону 11 изображений из 15. Тест рисования часов 10 баллов. Тест на беглость речи – называние литеральных ассоциаций – 20 слов, категориальных ассоциаций 15 слов. По КШОПС пациентка набрала 30 баллов, по ШОЛД -18 баллов. При выполнении Бостонского теста называния подсказок не потребовалось. Тест соединения цифр – 25 сек, тест соединения цифр и букв 64 сек., допущена 1 ошибка (сбилась с программы). Тест символично-цифрового кодирования- 53 (при норме >41), правильных ответов 52. Тест повторения цифр в прямом порядке 7, обратном порядке 6, всего 13 баллов. Тест на внимание Мюнстерберга 17 из 25. По шкале Бэка пациентка набрала 14 баллов, что свидетельствует о легкой выраженности депрессии. По шкале Спилбергера реактивная тревожность 42 балла (средняя степень), личностная тревожность 44 балла (средняя степень). По результатам нейропсихологического исследования было диагностировано легкое когнитивное снижение (пациентка не уложилась в норму при выполнении теста на зрительную память Бентона, теста на внимание Мюнстерберга и теста называния категориальных ассоциаций при нормальных результатах скрининговых шкал. Отклонения по вышеперечисленным тестам составляло не более 1,5 сигмы) на фоне тревожно-депрессивного состояния. Пациентке было назначено дообследование по протоколу лабораторно-инструментального исследования пациентов с когнитивными жалобами (см. приложение).

При обследовании было выявлено анализы крови на липидный спектр, глюкозу, фолиевую кислоту, гомоцистеин в пределах нормы. Выявлено снижение тиреоглобулина до 1,3 нг\мл (норма 1,6-59,0 нг\мл), повышение ферритина 137,1 нг\мл (при норме 10-120 нг\мл) и повышение В12 до 751 пг\мл (при норме 191-663 пг\мл). На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с

умеренными изменениями в области верхушки, боковой стенки. При СМАД выявлена степень ночного снижения ДАД по типу овердиппер, который характеризуется сильным снижением артериального давления в ночное время. В дневные часы: средние показатели в пределах нормы; значения вариабельности АД для САД повышены, для ДАД в пределах нормы. В ночные часы: средние показатели, значения вариабельности АД в пределах нормы. Суточный ритм АД: для САД в пределах нормы, для ДАД нарушение по типу «повышенная степень ночного снижения». Среднее суточное значение пульсового АД в пределах нормы. По данным СМАД стабильной артериальной гипертензии в течение суток не зарегистрировано, однако отмечается повышение САД в вечерние часы, выявляются эпизоды избыточного ночного снижения АД. При генетическом исследовании был выявлен вариант E3\E4 гена APOE, что соответствует повышению риска болезни Альцгеймера в 3,2 раза по сравнению с популяционным. По данным цветового дуплексного сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий выявлен атеросклероз экстракарниального отдела брахиоцефальных артерий с признаками гемодинамически незначимого стенозирования (справа устья внутренней сонной артерии 35%, слева устья внутренней сонной артерии 45%). Пациентке были даны рекомендации по когнитивному тренингу и физической активности. Рекомендована консультация эндокринолога по поводу возможного гипотиреоза и терапевта по поводу ферритинопатии и повышенного содержания В12.

В 2020 году пациентка перенесла коронавирусную инфекцию среднетяжелого течения, после которой отмечает нарастание жалоб на забывчивость, рассеянность внимания и общую слабость, в связи с чем обращается на повторный прием. При расспросе отмечает, что справляется со всеми бытовыми проблемами сама, полностью себя обслуживает.

При повторном нейропсихологическом исследовании: тест на память 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 6 слов и 6 с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 8 слов и 4 слова с подсказкой (всего 12 слов). Зрительная память по

Бентону 11 изображений из 15. Тест рисования часов 9 баллов. Тест на беглость речи – называние литеральных ассоциаций – 9 слов, категориальных ассоциаций 12 слов. По КШОПС пациентка набрала 28 баллов, по ШОЛД -15 баллов. При выполнении Бостонского теста называния подсказок не потребовалось. Тест соединения цифр – 37 сек, тест соединения цифр и букв 86 сек., допущена 1 ошибка (сбилась с программы). Тест символично-цифрового кодирования- 38 (при норме >41), правильных ответов 36. Тест повторения цифр в прямом порядке 5, обратном порядке 4, всего 9 баллов. Тест на внимание Мюнстерберга 18 из 25. По шкале Бэка пациентка набрала 29 баллов, что свидетельствует о сильной выраженности депрессии. По шкале Спилбергера реактивная тревожность 51 баллов (высокая степень), личностная тревожность 54 балла (средняя степень).

Пациентке проведено МРТ головного мозга. На МРТ головного мозга МР-картина мезиальных темпоральных отделов не выходит за пределы возрастного норматива, объем гиппокампов в пределах общего уровня, дифференцировка вещества достаточна. Мозолистое тело негрубо истончено на всем протяжении. Патологические структуры не выявлены. Лакунарный очаг субкортикальных отделов островка правой гемисферы в стадии глиоза размерами 13 на 3,3 мм, единичные очаги микроангиопатии (Рисунок 10).

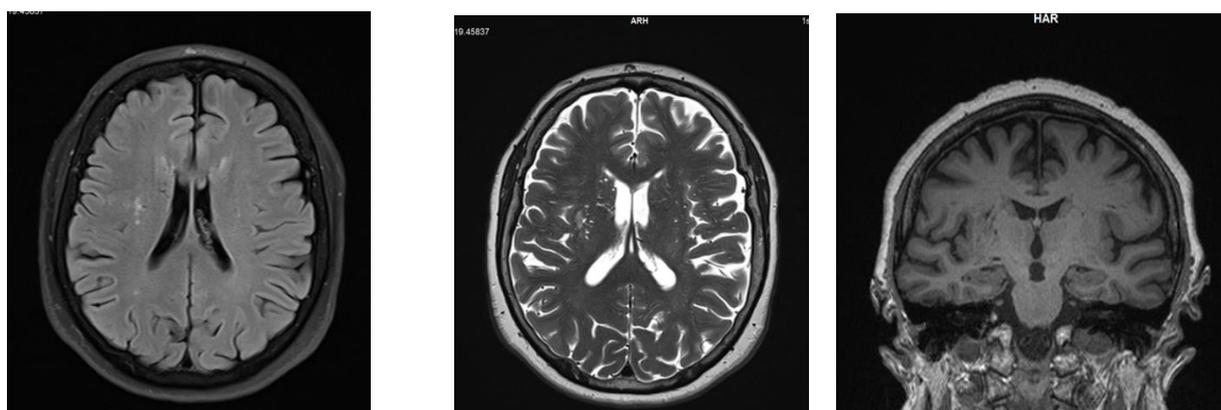


Рисунок 10 - Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки (клиническое наблюдение 2)

Атрофия червя и мозжечка выражены в меньшей степени. Интракраниальная артериальная бесконтрастная МР-ангиография: не получен сигнал от потока в

обеих задних соединительных артериях (незамкнутый Виллизиев круг), сигнал от артериального потока диффузно ослаблен, МР – картина обеднена.

По результатам нейропсихологического исследования у пациентки имеются жалобы когнитивного характера, которые носят прогрессирующий характер, умеренное снижение общего балла по скрининговым шкалам КШОПС и ШОЛД. Одновременно отмечается нарастание эмоциональных нарушений (депрессии и тревожных расстройств). При этом пациентка функционально не ограничена и социально полностью адаптирована. На основании этих данных было диагностировано умеренное когнитивное расстройство неамнестического полифункционального (дизрегуляторно-нейродинамического) типа. Таким образом, у пациентки с сердечно-сосудистыми факторами риска (артериальная гипертензия, дислипидемия) после перенесенной коронавирусной инфекции, которая вызывает повреждение эндотелия мозговых сосудов и приводит к развитию васкулитов [26], отмечается усиление проявлений цереброваскулярной болезни в виде нарастания когнитивного дефицита, который стал достигать степени умеренного когнитивного расстройства. Пациентке были даны рекомендации по активизации когнитивного тренинга, назначены препараты гинкго-билобы, проведена коррекция сосудистых и эмоциональных нарушений.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует влияние ССФР на течение когнитивного дефицита. Перенесенная коронавирусная инфекция явилась фактором риска нарастания как цереброваскулярных нарушений, так и когнитивного дефицита [26]. Сосудистые факторы пациента могут ухудшать течение имеющегося цереброваскулярного заболевания, что приведет к развитию или усилению когнитивных нарушений. Доказано негативное влияние новой коронавирусной инфекции на течение цереброваскулярного заболевания, что подтверждается МРТ головного мозга нашей пациентки, где выявлен лакунарный очаг в стадии глиоза. Замедление психических процессов и нарушение управляющих функций— ключевые нейропсихологические симптомы сосудистых когнитивных нарушений. У пациентки отмечается нарастание нарушений именно этих составляющих когнитивного статуса (снижение называния ассоциаций,

снижение результата по тесту символьно-цифрового кодирования, снижение общего балла по ШОЛД, нарушение выполнения теста соединения цифр и букв, который выявляет дизрегуляторный компонент нарушений). При этом не отмечается нарастания мнестического дефекта (и данных за атрофический процесс по МРТ), что позволяет исключить на момент обследования нейродегенеративный механизм когнитивных нарушений. Одновременно у пациентки отмечается нарастание эмоциональных нарушений, что можно рассматривать как проявление и цереброваскулярного заболевания, и постковидного синдрома. Депрессия входит в спектр характерных проявлений сосудистого поражения головного мозга. Сосудистая депрессия связана с поражением церебральных мелких сосудов, что отмечается у нашей пациентки. Присоединение аффективных нарушений в значительной степени утяжеляет существующий когнитивный дефицит, поэтому нарастание когнитивного дефицита может быть обусловлено с одной стороны прогрессирующим цереброваскулярной болезнью, с другой стороны тревожно-депрессивным состоянием. При сосудистой патологии головного мозга когнитивные и эмоциональные нарушения могут быть независимыми друг от друга следствиями сосудистого поражения головного мозга, объединенными общим механизмом – дисфункцией передних отделов головного мозга и нарушением их связи с подкорковыми базальными ганглиями. Причиной депрессии могут быть и когнитивные расстройства: в результате недостаточности управляющих лобных функций пациент может неправильно оценивать существующую ситуацию и поведение как собственное, так и близких людей. Таким образом, у пациентки с ССФР, проявлениями цереброваскулярного заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции отмечается нарастание когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует значимость ССФР в усугублении когнитивного дефицита за незначительный временной промежуток (через год).

3.2.12. Заключение по результатам исследования пациентов с доумеренным когнитивным снижением в динамике

По результатам исследования пациентов с ДУКС в динамике через 1 год у 70% пациентов сохранялось стабильное состояние, у 30% пациентов отмечалось нарастание когнитивного дефицита, из них у 20 % пациентов когнитивные нарушения достигли степени УКР, причем треть из них составили пациенты с СКС. Не отмечено улучшения когнитивных функций у пациентов с ДУКС в течение 1 года. Лабораторные показатели пациентов достоверно не изменились, что может говорить о несоблюдении рекомендаций по коррекции факторов риска, что нашло свое отражение в показателях нейропсихологического тестирования: у пациентов с ДУКС через год достоверно ухудшились показатели, отражающие нейродинамику когнитивных функций (тест называния ассоциаций, беглость речи, тест соединения цифр, тест соединения цифр и букв, тест на символично-цифровое замещение), показатели памяти при отсроченном воспроизведении, выросли показатели депрессии. В тоже время отмечается положительная динамика по тесту повторения цифр вперед и за счет этого показателя – общий балл повторения цифр (т.к. повторение цифр назад ухудшилось), тесту Мюнстерберга и тревожности.

По данным Mitchell A.J с соавторами [206] годовой коэффициент конверсии ДУКС в УКР составил 6,7%. В нашем исследовании УКР развилось у 20% пациентов в течение 1 года и у 25% в течение 5,5 лет. Наши данные близки к результатам нескольких других исследований: исследование выборки из британской клиники памяти, включало 62 пациента с ДУКС, которые наблюдались в среднем в течение 3,7 лет, у 24% из них развилось УКР амнестического типа или деменция в течение этого времени [122], в нашем исследовании у пациентов развилось УКР неамнестического типа, вероятнее всего сосудистой природы, что свидетельствует о важной роли сосудистых факторов риска в развитии когнитивных нарушений. В южнокорейском исследовании у 22% пациентов с ДУКС, которые наблюдались 0,5-4,7 года, развилось УКР или деменция в течение периода исследования. Испанское исследование пациентов с ДУКС показало, что

УКР развились у 25% пациентов в течение среднего периода наблюдения 3 года [277]. Полученные результаты свидетельствуют, что ДУКС является клинически значимым показателем последующего снижения когнитивных функций.

3.2.13. Ведение пациентов с доумеренным когнитивным снижением

На основании проведенного исследования пациентов с ДУКС был разработан и предложен следующий алгоритм ведения пациентов с когнитивными жалобами при обращении за амбулаторной помощью (Рисунок 11).

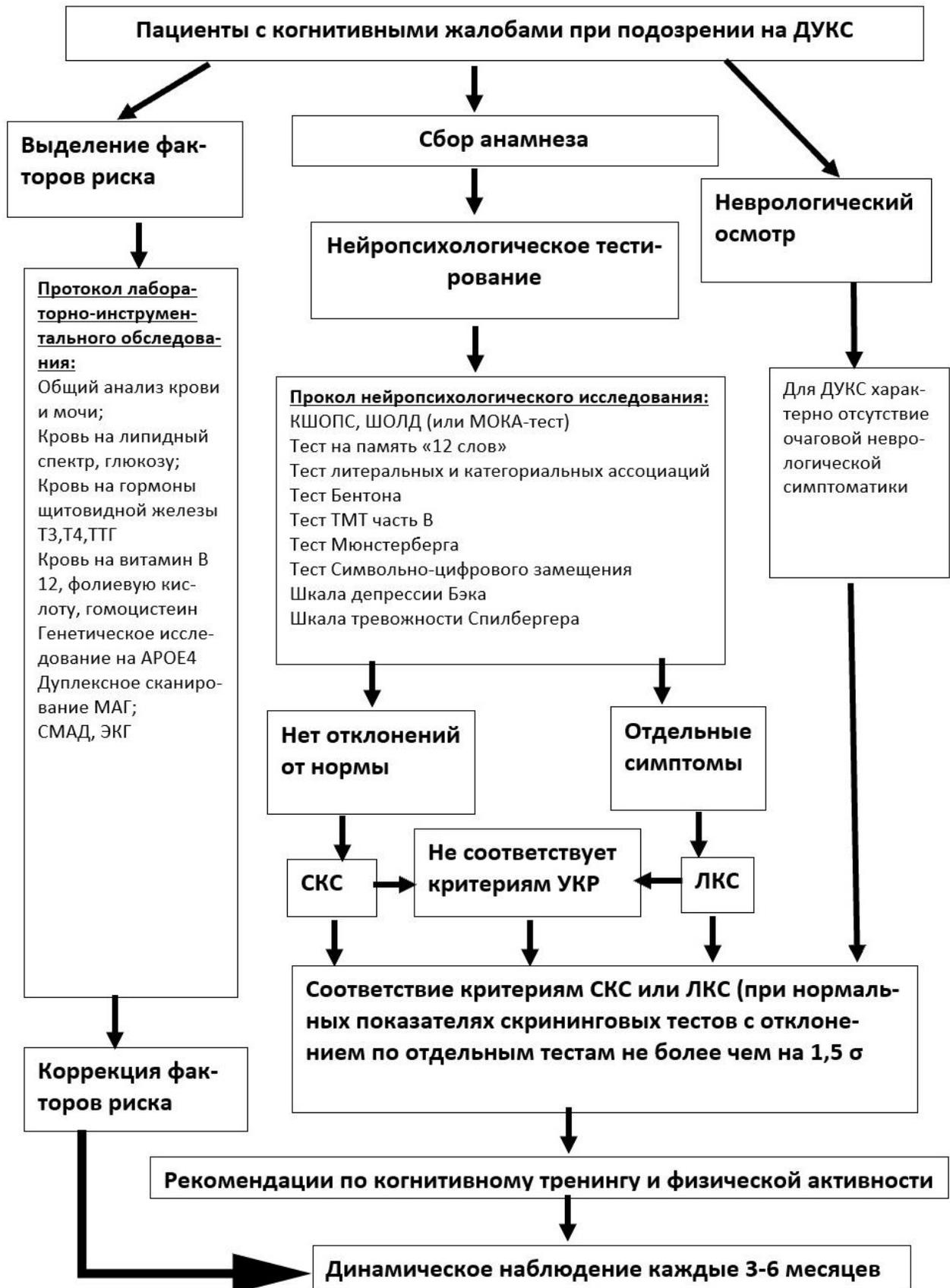


Рисунок 11 - Алгоритм диагностики и ведения пациентов с подозрением на доумеренное когнитивное снижение

При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на ДУКС необходимо уделить большое внимание выделению возможных факторов риска когнитивного снижения в будущем с целью их коррекции. Нами предложен протокол лабораторно-инструментального исследования пациентов с когнитивными жалобами (Рисунок 11). При неврологическом осмотре, как правило, у этих пациентов не выявляется очаговой неврологической симптоматики или обнаруживаются отдельные симптомы, не формирующие четко очерченного клинического синдрома.

Сформированные неврологические синдромы (такие как апраксия ходьбы, пирамидный или экстрапирамидный синдромы) чаще связаны уже с более выраженным когнитивным дефицитом.

Основным методом выявления когнитивного снижения является нейропсихологическое исследование пациентов с когнитивными жалобами. Как было уже сказано, в настоящее время не существует единых требований к проведению нейропсихологического тестирования. Правильная идентификация и нейропсихологическая оценка когнитивного снижения являются важной частью клинического подхода при ведении пациентов в медицинской практике. Несмотря на создание многочисленных оценочных шкал для измерения когнитивного снижения, их клиническая типология и прогностическая значимость фактически не разработаны. Высокая степень клинического опыта доктора до сих пор имеет решающее значение как для выявления, так и для определения подходов к лечению и профилактике нарастания когнитивного дефицита.

Патогенез ДУКС также не вполне ясен. Предположительно эти нарушения представляют собой результат сложного взаимодействия психологических, социальных и биологических факторов. На основе результатов настоящего исследования мы предлагаем следующий набор нейропсихологических тестов, которые должны быть проведены пациентам с когнитивными жалобами для диагностики самых начальных форм когнитивного снижения:

- Скрининговые шкалы (КШОПС, ШОЛД или МОКА-тест)
- Тест на память «12 слов»

- Тест литеральных и категориальных ассоциаций
- Тест Бентона
- Тест ТМТ часть В
- Тест Мюнстерберга
- Тест Символьно-цифрового замещения
- Шкала депрессии Бэка
- Шкала тревожности Спилбергера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал неоднородность доумеренного когнитивного снижения, разделяющегося по степени изменений объективно оцениваемых когнитивных функций при сходстве субъективных жалоб. Предлагается выделять субъективное когнитивное снижение при полностью нормальных нейропсихологических характеристиках и легкое когнитивное снижение, в случаях изменения отдельных показателей, касающихся, главным образом, управляющих, нейродинамических функций и памяти. Сравнительный анализ нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС и здоровых лиц показал статистически достоверные отличия по всем тестам, при этом различия не превышали 1,5 σ . Такое разделение может иметь клиническое значение, указывая на разную степень мозговой дисфункции при старении или явных патологических процессах различного характера – нейродегенеративном, сосудистом, дисметаболическом, эмоционально-аффективном и других.

Полученные нами данные подтверждают правомерность выделения формы (стадии) ЛКС среди доумеренного когнитивного снижения. В процессе выполнения работы было математически обосновано, что при ЛКС отсутствуют изменения интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, и при расширенном нейропсихологическом исследовании выявляются легкие изменения по ряду тестов, не выходящие за пределы различий больше чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения) от нормальных показателей. Наибольшие отличия показателей пациентов с ЛКС от контрольной группы и группы с СКС обнаружены по тестам КШОПС и ШОЛД, а также по тесту рисования часов, Бостонскому тесту называния, тесту последовательного соединения цифр, тесту на память (воспроизведение слов). Это указывает на дефектность в двух основных когнитивных сферах – памяти и управляющих функций.

При анализе влияния возрастного фактора на ДУКС по нашим данным у пациентов среднего и пожилого возраста в основном сохраняются те же отличия от

показателей здоровых, что и по общим группам в целом. У пациентов старческого возраста отличия от показателей контрольной группы касаются лишь беглости речи, теста рисования часов и отсроченного воспроизведения 12 слов, что может указывать на особую значимость этих показателей в диагностике ДУКС пациентов самого старшего возраста. В контрольной группе имелось ухудшение непосредственного воспроизведения 12 слов в пожилом и старческом возрасте по сравнению с показателями среднего возраста, тогда как аналогичной динамики у пациентов с ДУКС не было. Это указывает на значимый дефект кратковременной памяти, не зависящий от возраста у пациентов с ДУКС.

Корреляционный анализ нейропсихологических показателей здоровых испытуемых с возрастом выявил его связь с ухудшением управляющих функций и памяти. У пациентов с ДУКС помимо связи с возрастом ухудшения управляющих функций и внимания отмечено ухудшение речевых функций, праксиса, при этом не было корреляций возраста с ухудшением памяти, что указывает на его первичный дефект.

У пациентов с СКС палитра, связанных с возрастом снижением когнитивных функций, включает показатели управляющих, речевых функций, конструктивный праксис, при этом наибольшие различия касались управляющих функций – теста рисования часов и теста на соединение цифр, цифр и букв, тогда как степень достоверности различий по тесту запоминания 12 слов была наименьшей. Последнее обстоятельство может быть связано с ухудшением памяти пациентов среднего возраста, на фоне которого возрастная динамика выражена меньше. Важно, что при СКС возрастное когнитивное снижение касается большего числа функций, чем у здоровых испытуемых - в том числе – управляющих, речевых и конструктивных, хотя, как правило, сами пациенты предъявляют жалобы на ухудшение памяти.

У пациентов с ЛКС наиболее устойчивые статистически достоверные различия, отмеченные при сравнении всех трех возрастных групп, касались тестов на память, управляющих функций и интегрального показателя – КШОПС. Об аналогичных изменениях когнитивных функций при «доумеренном», легком

когнитивном снижении, преклинической стадии болезни Альцгеймера, сообщают также другие исследователи [251, 276]. По нашим данным наибольшее число различий имелось при сравнении групп среднего возраста (60-74 лет), а самое малое - между группами старческого возраста (75 лет и старше). В сравниваемых группах среднего и пожилого возраста спектр различий был близок по составу. При этом наиболее значимые статистически значимые различия обнаружены в тестах на память и ШОЛД, что указывает на главную дефектность мнестических и управляющих функций. Таким образом, можно говорить об устойчивом когнитивном дефиците у пациентов с ЛКС разного возраста. Помимо естественного возрастного развития лобной дисфункции у здоровых людей, при ЛКС наблюдается ухудшение функции внимания. По нашим данным у здоровых лиц наиболее значимая отрицательная динамика когнитивного статуса развивается по достижению пожилого возраста, при этом ухудшаются лобные функции и память, а у пациентов с ЛКС при отсутствии дальнейшего когнитивного снижения в пожилом возрасте, оно прогрессирует в старческом возрасте – периоде с наибольшим риском развития деменции.

При сравнении нейропсихологических показателей группы пациентов с ДУКС в зависимости от ССФР было выявлено, что пациенты с ДУКС и ССФР статистически достоверно отличались от показателей группы без ССФР по тестам на оценку нейродинамики, управляющих функций и памяти. Наличие связи когнитивного снижения с отягощенностью ССФР указывает на их роль в ухудшении когнитивных функций при ДУКС (преимущественно нейродинамических и управляющих функций). Показатели пациентов без ССФР отличались от характеристик контрольной группы по большинству нейропсихологических показателей, что согласуется с полученными нами результатами при анализе когнитивных функций пациентов с ЛКС, видимо, это объясняется тем, что большинство пациентов с ССФР составляли пациенты с ЛКС. Учитывая связь пожилого возраста с отягощенностью сердечно-сосудистыми факторами риска, можно было бы предполагать их роль в ухудшении когнитивных функций при СКС у пожилых людей. Однако, сравнение групп пациентов СКС с

наличием этих факторов риска и без них достоверных отличий не выявило. Это может быть связано с относительно благополучной по состоянию сердечно-сосудистой системы группой наших пациентов, небольшим их числом. Вероятно, при увеличении возраста этот фактор может играть более значимую роль.

При анализе влияния ССФР на когнитивную сферу нами показано, что на выраженность когнитивного снижения у пациентов с ДУКС значимо влияют артериальная гипертензия, сердечные нарушения (наличие ишемической болезни сердца, нарушений ритма и проводимости) и сахарный диабет, но наиболее значимой является артериальная гипертензия. По данным исследователей артериальная гипертензия связана со старением и значительно увеличивает риск сосудистых когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера [112]. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей. Отсутствие, по нашим данным, связи снижения когнитивных функций с наличием инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе обусловлено малым числом этих состояний в анализируемой группе. Важно, что показанное в работе большее снижение когнитивных функций у пациентов с ДУКС при наличии ССФР касается преимущественно людей среднего возраста. Устранение или возможная коррекция ССФР – одни из главных компонентов профилактики более выраженных КН – умеренного когнитивного расстройства и деменции – в старших возрастных группах.

В нашей работе проведен анализ влияния показателей инструментально-лабораторного обследования пациентов с ДУКС на их когнитивные функции. У пациентов с ЛКС отмечалось достоверно более высокое пульсовое АД и вариабельность АД по сравнению с пациентами с СКС. Другие исследователи также подтвердили связь увеличения пульсового давления с развитием сердечно-сосудистых заболеваний на 36% [210]. Вариабельность АД считается как предиктором сердечно-сосудистых осложнений, так и фактором риска развития БА у пожилых людей, независимо от среднего уровня артериального давления [179]. В нашем исследовании мы выявили, что профиль СМАД также влияет на когнитивные показатели пациентов с ДУКС. Полученные нами данные расходятся

с данными, полученными другими исследователями [20], которые такой связи не выявили. Мы показали, что наибольшее влияние на когнитивные функции оказывает как чрезмерное снижение АД, так и его повышение, что отражается на функциях внимания, зрительно-пространственных функциях, скорости психических процессов, управляющих функциях в большей степени. По нашим данным нарушение проводимости сердца по данным ЭКГ оказывает влияние на пространственные, управляющие функции и память пациентов. Изменения на ЭКГ у пациентов с ДУКС могут быть связаны с процессами кардиосклероза, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, которые являются известными факторами риска развития когнитивных нарушений [41].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что атеросклеротические изменения магистральных артерий головы оказывают влияние на нейродинамические и управляющие функции пациентов, что согласуется с проявлением хронической ишемии головного мозга, одним из клинических проявлений которой являются когнитивные нарушения лобно-подкоркового характера вследствие развивающегося нарушения связей лобных отделов с ниже лежащими отделами. Эти данные согласуются с результатами других исследований [8, 20, 41].

Полученные нами результаты показывают, что повышение уровня гомоцистеина влияет на скорость психических реакций, внимание и пространственные функции пациентов, хотя другие исследователи связывают гипергомоцистеинемию больше с нарушениями памяти [90, 335]. В ряде исследований показано, что уровень гомоцистеина является предиктором снижения когнитивных функций у пожилых людей [90, 335], а гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития деменции, включая БА. Вероятно, гипергомоцистеинемия оказывает негативное действие на проявления хронической ишемии головного мозга, хотя механизм этого влияния точно не известен.

Определенный интерес представляют выявленные гендерные особенности ДУКС. Анализируя гендерные различия, J.Holmen и соавт. [144] не обнаружили

четких различий между мужчинами и женщинами, хотя здоровые мужчины испытывали несколько большие трудности при выполнении некоторых когнитивных тестов. По нашим данным как в общей группе пациентов с ДУКС, так и в группах СКС и ЛКС женщин оказалось более чем в 2 раза больше, чем мужчин. Это могло бы дать основания к предположению о большей подверженности женщин к когнитивному снижению. Однако, сравнительный анализ когнитивных характеристик в разных гендерных группах выявил различия, касающиеся выполнения тестов, оценивающих управляющие функции, нейродинамику когнитивных процессов и память, в пользу женщин. При этом важным отличием группы женщин от мужчин была достоверно более высокая представленность показателя депрессии по шкале Бэка и НПО. Это дает основания предполагать зависимость когнитивного снижения от наличия депрессии, чему есть подтверждения в литературе [69, 134]. Очевидно, что хорошо известная большая подверженность женщин эмоциональному реагированию объясняет и их большую представленность в общей группе пациентов. Наши данные согласуются с большинством исследований додементных когнитивных нарушений, продромальной стадии БА, которые показали более высокую распространенность и заболеваемость среди мужчин [75, 191, 257] до 85 лет.

Исследование пациентов в динамике показало, что выделение ДУКС имеет большое клиническое значение для профилактики нарастания когнитивного дефицита. По нашим данным у 20 % пациентов с ДУКС в течение 1 года развились УКР и у 23% пациентов в течение 5,5 лет. Это были преимущественно пациенты с цереброваскулярной болезнью и наличием ССФР в анамнезе. Наши данные близки к результатам других исследований: исследование выборки из британской клиники памяти, включало 62 пациента с ДУКС, которые наблюдались в среднем в течение 3,7 лет, у 24% из них развилось УКР амнестического типа или деменция в течение этого времени [122], в нашем исследовании у большей части пациентов развилось УКР неамнестического типа, вероятнее всего сосудистой природы. Одновременно было выявлено значимое ухудшение показателей памяти при отсроченном

воспроизведении, что может быть вызвано развивающейся нейродегенеративной патологией, отсутствие среди пациентов с УКР амнестического типа может объясняться малыми размерами выборки. Полученные нами данные могут свидетельствовать в пользу рассмотрения СКС-ЛКС-УКР как стадий патологических процессов различной этиологии и патогенеза, которые могут привести к развитию более тяжелого когнитивного дефекта – деменции.

Нейровизуализационные показатели пациентов с ДУКС коррелировали с рядом нейропсихологических показателей. При этом выявлена корреляция показателей сосудистого поражения головного мозга с показателями памяти (как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения), что может быть отражением связи сосудистого поражения с процессами нейродегенерации (показатели атрофического процесса, объемы головного мозга и гиппокампов коррелировали с показателями КШОПС, памяти, категориальными ассоциациями, тестом рисования часов, тестом соединения цифр и букв). Были обнаружены высокие отрицательные корреляции наличия АРОЕ $\epsilon 4$ и объема головного мозга и гиппокампов, что объясняется тесной связью наличия АРОЕ $\epsilon 4$ с нейродегенерацией. Было выявлено, что у пациентов с депрессией статистически достоверно чаще выявляется микроангиопатия и более выражена атрофия по данным МРТ головного мозга. Одновременно, у пациентов с депрессией была выявлена достоверно более выраженная степень микроангиопатии при МРТ. Это может объясняться сосудистой депрессией, которая, вероятно, лежит в основе некоторых субъективных неврологических расстройств, характерных для начальных стадий цереброваскулярного заболевания [1].

В нашей работе мы выделили набор наиболее информативных нейропсихологических тестов для диагностики ДУКС: тест символьно-цифрового замещения, тест на внимание Мюнстерберга (самые информативные), а также тест на называние категориальных ассоциаций, тест Бентона и тест соединения цифр и букв ТМТ часть В. Это позволяет оптимизировать обследование пациентов с ДУКС.

Оптимальным подходом к коррекции ДУКС признается сочетание немедикаментозных методов и различных фармакологических стратегий (в отношении коррекции факторов риска). На основании осмотра, если у пациентов, согласно критериям, диагностируется один из видов ДУКС, рекомендуется коррекция выявленных факторов риска, пересмотр и анализ принимаемой терапии с отменой средств, неблагоприятно влияющих на когнитивные функции, даются рекомендации по когнитивному тренингу и физической активности. Рекомендуется проводить динамический осмотр этой группы пациентов каждые 3-6 месяцев. Были разработаны и предложены рекомендации по когнитивному тренингу (Приложение У). Когнитивный тренинг представляет собой специальную систему упражнений, направленную на освоение новых способов запоминания информации, улучшения аналитического, логического и конструктивного мышления. Пациент может заниматься как самостоятельно, так и совместно с психологом, но доктор контролирует результаты. Для достижения положительного эффекта рекомендуются регулярные занятия. Лечение ДУКС преследует две основные цели:

- вторичная профилактика более тяжелых когнитивных нарушений – УКР и деменции, замедление темпа прогрессирования когнитивных расстройств;
- уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов.

В настоящее время фокус научных и клинических исследований смещается в сторону раннего выявления лиц с когнитивными жалобами, которые, возможно, находятся на доклинической стадии заболевания, и проведения профилактических мероприятий для предотвращения развития выраженной клинической симптоматики [9-11]. Необходимо внедрять в практическую деятельность этапность ведения пациентов с когнитивными жалобами, где первичным звеном являются специализированные кабинеты памяти на базе районных поликлиник. Специалисты кабинетов памяти проводят первичную диагностику когнитивного статуса пациентов с когнитивными жалобами и отправляют пациентов для более детального, тщательного обследования и выработки последующей стратегии

ведения пациентов в клиники памяти, по типу которых организована «лаборатория памяти» в клинике нервных болезней имени А.Я.Кожевникова, где ведется специализированный прием пациентов с когнитивными жалобами и проводится коррекционно-восстановительная работа с такими пациентами.

По статистике, большинство пожилых лиц одновременно страдают несколькими неврологическими и/или соматическими заболеваниями [19]. В частности, весьма велик процент сосуществования сосудистой мозговой недостаточности и первичного дегенеративного поражения головного мозга [39]. Артериальная гипертензия, атеросклероз церебральных артерий и другие сердечно-сосудистые заболевания являются важнейшими факторами риска возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений. Исходя из такого представления терапевтическое воздействие на сосудистые факторы риска являются составной частью патогенетической терапии в большинстве случаев когнитивных расстройств [8, 15].

Эмоциональные нарушения могут усугублять имеющиеся когнитивные нарушения или сами по себе быть их причиной. Поэтому коррекция эмоциональных расстройств оказывает благоприятное влияние на когнитивные способности.

Снижение когнитивных функций не всегда развивается вследствие первичного церебрального заболевания. Причиной когнитивных нарушений может быть церебральная дисфункция вследствие системных дисметаболических расстройств при соматических или эндокринных заболеваниях, поэтому всем пациентам с когнитивными нарушениями, независимо от их тяжести, рекомендуется лабораторный скрининг дисметаболических нарушений, а коррекция метаболических показателей приводит к полному регрессу или значительному уменьшению выраженности имеющихся расстройств.

Таким образом, полноценное ведение пациентов с начальными формами когнитивного снижения включает всестороннюю оценку как психоневрологического, так и соматического статуса, коррекцию имеющихся

дисметаболических нарушений, сосудистых факторов риска, лечение эмоционально-эффективных нарушений.

Мы предполагаем, что объем диагностической оценки, помимо описательной клинической и объективной нейропсихологической оценки у пациента с ДУКС будет зависеть от индивидуальной ситуации. У лиц, у которых выявлено конкретное основное заболевание, мы предлагаем обсудить связь между ДУКС и основным состоянием в дополнение к возможным последствиям, вариантам лечения и прогнозам. Если конкретная причина ДУКС не определена, мы предлагаем объяснить человеку, что ДУКС связана с повышенным риском будущего снижения когнитивных функций, особенно у лиц с так называемым ДУКС –плюс [159]. Мы также предлагаем объяснять пациентам, что ДУКС может разрешиться спонтанно, и что большинство людей не испытают объективного когнитивного снижения в ближайшем будущем при условии коррекции выявленных факторов риска и воздействии на когнитивный резерв путем когнитивного тренинга и физической активности [206, 283]. Клиническое решение может быть принято на основе индивидуального подхода. Мы также предлагаем информировать людей с ДУКС о стратегиях поддержки здоровья мозга. На основе эпидемиологических данных о модифицируемых факторах риска деменции [188] мы предлагаем, чтобы рекомендации включали контроль артериальной гипертензии и сахарного диабета, лечение эмоционально-аффективных расстройств, поддержание физической активности, контроль веса, правильное питание (средиземноморская диета), отказ от курения, поддержание когнитивной и социальной активности, качественный сон, снижение стресса и использование слуховых аппаратов (при необходимости). Мы предлагаем адаптировать данные рекомендации к индивидуальным характеристикам, потребностям и предпочтениям пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Доумеренное когнитивное снижение - неоднородное состояние, разделяющееся по степени изменений объективно оцениваемых когнитивных функций при сходстве субъективных жалоб. Нейропсихологические показатели пациентов с доумеренным когнитивным снижением статистически достоверно отличаются по большинству параметров от здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту, оставаясь в границах нормальных значений. Выделение субъективного когнитивного снижения при наличии жалоб пациентов и полностью нормальных нейропсихологических характеристиках и легкого когнитивного снижения в случаях изменения отдельных показателей, оценивающих, главным образом, управляющие, нейродинамические функции и память является правомерным. По данным нейропсихологического обследования большинство показателей лучше у пациентов с субъективным когнитивным снижением по сравнению с пациентами с легким когнитивным снижением.

2. У пациентов с субъективным когнитивным снижением палитра связанных с возрастом снижения когнитивных функций, включает показатели управляющих, речевых функций, конструктивный праксис. Наибольшие различия со здоровыми людьми касались управляющих функций. При легком когнитивном снижении отмечается устойчивый когнитивный дефицит у пациентов разного возраста. Помимо нарушения управляющих функций наблюдается ухудшение краткой шкалы оценки психического статуса и функции внимания. У пациентов с легким когнитивным снижением не обнаружено связи снижения памяти, внимания и управляющих функций с возрастом, как у здоровых людей, что указывает на иной – патологический генез когнитивной дисфункции.

3. Основными этиологическими факторами доумеренного когнитивного снижения, оказывающими влияние на когнитивный статус пациентов являются артериальная гипертензия, наличие инсульта в анамнезе, тяжесть сердечных нарушений, сахарный диабет и эмоционально-аффективные расстройства. Наибольшее значение из них имеет артериальная гипертензия. Наличие связи

когнитивного снижения с отягощенностью сердечно-сосудистыми факторами риска указывает на их роль в ухудшении когнитивных функций при доумеренном когнитивном снижении. Наличие сердечно-сосудистых факторов риска наиболее тесно связано с ухудшением показателей по тестам называния литеральных ассоциаций; категориальных ассоциаций; тестом рисования часов; общим баллом шкалы оценки лобной дисфункции; Бостонским тестом называния (количеством фонематических подсказок); эти тесты можно считать наиболее чувствительными для выявления когнитивного дефицита у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска.

4. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от наличия эмоционально-аффективных расстройств, показало, при депрессии страдают внимание и скорость психических процессов, что сочеталось с достоверно чаще выявляемой микроангиопатией и более выраженной атрофией медиальных отделов височных долей по данным МРТ головного мозга.

5. Среди пациентов с доумеренным когнитивным снижением в 2 раза больше женщин по сравнению с мужчинами. Большая подверженность женщин эмоциональному реагированию объясняет и их большую представленность в общей группе пациентов. Сравнительный анализ когнитивных характеристик в разных гендерных группах выявил различия, касающиеся выполнения тестов, оценивающих управляющие функции, нейродинамику когнитивных процессов и память в пользу женщин.

6. Нейровизуализационное исследование пациентов с ДУКС показало статистически достоверно большую выраженность микроангиопатии, атрофии медиальных отделов коры височной доли и уменьшение среднего объема гиппокампов у пациентов с легким когнитивным снижением по сравнению с пациентами с субъективным когнитивным снижением. Более выраженная микроангиопатия у пациентов с легким когнитивным снижением сочетается с более частым выявлением сердечно-сосудистых факторов риска. Выявлена связь нейровизуализационных показателей сосудистого поражения головного мозга

(микроангиопатия, степень микроангиопатии по шкале Fazekas) с нейродинамическими показателями и показателями управляющих функций у пациентов с ДУКС.

7. Развитие умеренного когнитивного расстройства у пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением свидетельствует в пользу рассмотрения субъективного когнитивного снижения – легкого когнитивного снижения – умеренного когнитивного расстройства как стадий патологического процесса. В динамике значимое ухудшение касалось показателей беглости речи, управляющих функций, внимания в рамках умеренного когнитивного расстройства полифункционального неамнестического типа. Доумеренное когнитивное снижение является клинически значимым показателем последующего снижения когнитивных функций.

8. Для получения качественного разделения пациентов с доумеренным когнитивным снижением на группы субъективного и легкого когнитивного снижения не обязательно использовать весь массив нейропсихологических тестов. Оптимальный набор нейропсихологических тестов включает тест символно-цифрового замещения, тест на внимание Мюнстерберга (самые информативные), а также тест на называние категориальных ассоциаций, тест Бентона и тест соединения цифр и букв ТМТ часть В.

9. Показатели суточного мониторирования артериального давления (профиль суточного артериального давления, показатели пульсового давления, вариабельность артериального давления), изменения проводимости сердца по данным электрокардиографии, повышение уровня гомоцистеина в крови отражается на функциях внимания, зрительно-пространственных функциях, скорости психических процессов, управляющих функциях пациентов с доумеренным когнитивным снижением. Поэтому алгоритм диагностики и ведения пациентов с доумеренным когнитивным снижением должен включать лабораторно-инструментальное исследование пациентов с когнитивными жалобами для выявления факторов риска когнитивного снижения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ранняя диагностика начальных форм когнитивного снижения вызывает сложности в повседневной клинической практике. При наличии жалоб когнитивного характера необходимо адресовать пациента специалисту, владеющему навыками нейропсихологического исследования.
2. Нейропсихологическое исследование пациентов с доумеренным когнитивным снижением должно включать помимо скрининговых шкал (краткая шкала оценки психического статуса, шкала оценки лобной дисфункции, Монреальский тест оценки когнитивных функций) тест символично-цифрового замещения, тест на внимание Мюнстерберга, тест на называние категориальных ассоциаций, тест Бентона и тест соединения цифр и букв.
3. Диагностика доумеренного когнитивного снижения должна включать наряду с оценкой когнитивного статуса пациентов оценку эмоционально-аффективного состояния с учетом нозологической принадлежности депрессивного или тревожного синдрома.
4. Для улучшения диагностики, детальной клинической структуризации начальных форм когнитивного снижения и индивидуализированного лечения необходимо лабораторно-инструментальное исследование пациентов с когнитивными жалобами для выявления факторов риска когнитивного снижения. Лабораторно-инструментальное исследование этой группы пациентов должно включать: исследование крови на липидный спектр, глюкозу, гормоны щитовидной железы ТТГ, гомоцистеин; дуплексное исследование магистральных артерий головы, суточное мониторирование АД, ЭКГ, МРТ головного мозга.
5. Раннее выявление начальных форм когнитивного снижения и риска его прогрессирования к более тяжелым формам когнитивного дефицита рекомендуется проводить на уровне первичного звена, что предполагает обучение врачей общей практики, неврологов и геронтологов навыкам нейропсихологического обследования пациентов, использования скрининговых шкал, для дальнейшего направления на специализированный прием невролога-когнитолога.

6. При ведении пациентов с когнитивными жалобами и диагностированными начальными формами когнитивного снижения (доумеренное когнитивное снижение) рекомендовано основное внимание уделить выявлению и коррекции факторов риска дальнейшего нарастания когнитивного дефекта, когнитивному тренингу и рекомендациям по физической активности и образу жизни пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

БА – болезнь Альцгеймера

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДУКС – доумеренное когнитивное снижение

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИПСКС- интегральный показатель степени когнитивного снижения

ЛКС- легкое когнитивное снижение

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

КН – когнитивные нарушения

КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса

МАГ-магистральные артерии головы

МАП-микроангиопатия

МОВД- медиальные отделы височной доли

МРТ-магнитно-резонансная томография

НВ- непосредственное воспроизведение

НПО -нейропсихиатрический опросник

НфМК – нефармакологические методы коррекции

ОВ – отсроченное воспроизведение

ПАД – пульсовое артериальное давление

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РФФИ – Российский фонд фундаментальных исследований

САД – систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СКС- субъективное когнитивное снижение

СКС-субъективные когнитивные нарушения

СМАД – Суточное мониторирование артериального давления

ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска

ТМТ – тест соединения цифр (А), цифр и букв (В)

ТТГ – тиреотропный гормон

УКР – умеренное когнитивное расстройство

ХНМК- хроническое нарушение мозгового кровообращения

ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции

ЭКГ - электрокардиография

АПОЕ Е4 – аполипротеин Е4

APP – (Amyloid-beta precursor protein) белок-предшественник бета-амилоида

NIA-AA – (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) Национальный институт старения и Ассоциация болезни Альцгеймера

NPI – (The Neuropsychiatric Inventory) нейропсихиатрический опросник

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вознесенская, Т.Г. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга /Т.Г. Вознесенская // Медицинский совет. - 2012. - № 4. - С. 12 -16
2. Воробьева, О.В. Связь маркеров эндотелиальной дисфункции с выраженностью депрессии у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией / О.В. Воробьева, В.В. Фатеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2021. - Т.121. -№ 4. - С.7 - 11.
3. Воробьева, О.В. Клинические особенности депрессии в общемедицинской практике (по результатам программы «Компас») / О.В. Воробьева // Consillium Medicum. - 2004. - Т 6. - № 2. - С.154 - 158.
4. Захаров, В.В. Современные подходы к когнитивным нарушениям, не достигающим выраженности деменции / В.В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 1. - С. 56 - 61.
5. Возрастная динамика когнитивных функций у лиц 50-85 лет / В.В. Захаров, И.Ю.Савушкина, Э.А. Мхитарян, Н.Н. Коберская, А.Б. Локшина, Д.А. Гришина, С.И.Посохов, А.В. Тараповская, Н.Н. Яхно // Успехи геронтологии. - 2017. - Т. 30. - № 3. - С. 450 - 456.
6. Захаров, В. В. Нарушения памяти: справочное руководство для врачей / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – Москва: Гэотар-медиа, 2003. - 160 с.- ISBN: 5-9231-0308-7. - Текст: непосредственный.
7. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно - Москва, 2005. - 71 с.
8. Коберская, Н.Н. Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции / Н.Н. Коберская // Медицинский Совет. – 2022. - Т.2. - С. 35 - 43.
9. Коберская, Н.Н. Диагностика и ведение пациентов с легким когнитивным снижением / Н.Н. Коберская, Э.А. Мхитарян // Эффективная фармакотерапия. - 2021. - Т. 17. - № 38. - С. 26 - 30.

10. Додементные когнитивные расстройства / Н.Н. Коберская, Э.А. Мхитарян, А.Б. Локшина, Д.А. Гришина // Российский журнал гериатрической медицины. – 2022. - №1. - С. 48 - 57.
11. Коберская, Н.Н. Доумеренное когнитивное снижение / Н.Н. Коберская, Т.М. Остроумова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020.- Т. 12. - №2. - С.92 - 97.
12. Влияние генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на доумеренное когнитивное снижение у пациентов среднего возраста / Н.Н. Коберская, Т.М. Остроумова, В.А. Перепелов, Д.С. Смирнов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - Т.13. - № 4. - С. 66 - 74.
13. Магнитно-резонансная морфометрия объема головного мозга, медиальных отделов височных долей и гиппокампа у пациентов среднего возраста с доумеренным когнитивным снижением / Н.Н. Коберская, В.А. Перепелов, Д.С. Смирнов [и др.] // Российский неврологический журнал. - 2023. - Т.28. - №3. - С.22 - 27.
14. Коберская, Н.Н. Современная концепция когнитивного резерва / Н.Н. Коберская, Г.Р. Табеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. - Т.11. - №1. - С. 96 - 102.
15. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте / Н.Н. Коберская, Н.Н. Яхно, В.Н. Гридин, Д.С. Смирнов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - Т.13. - №1. - С.13 - 17.
16. Латышева, Н.В. Применение антидепрессантов в клинической практике: Учебное пособие / Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова. - Москва: Изд-во МАИ, 2021. - 80с. - ISBN 978-5-4316-0768-4. - Текст: непосредственный.
17. Левин, О. С. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты / О. С. Левин, Л. В. Голубева // Consilium medicum. - 2006. - № 2. - С.106 - 112.

18. Локшина, А.Б. Лёгкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / Локшина А.Б., Захаров В.В. // Неврологический журнал. - 2006. - № 11. - Прил. 1. - С. 57 - 63.
19. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ / Э.А. Мхитарян, Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Н.Н. Коберская, Е.В. Селезнева, Л.Н. Овчарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2022. - Т.14. - № 3. - С. 44 - 53.
20. Остроумова, Т.М. Клиника и диагностика начальных проявлений поражения головного мозга при гипертонической болезни: специальность 14.00.13 «Неврология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Остроумова Татьяна Максимовна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. - Москва, 2019. - 194 с.
21. Парфенов, В.А. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии / В.А. Парфенов // Медицинский совет. - 2019. - № 9. - С. 8 -13.
22. Парфенов, В.А. Когнитивные расстройства / В.А. Парфенов, В.В. Захаров, И.С. Преображенская. - Москва: Ремедиум. - 2014. - 192 с. - ISBN: 978-5-906499-04-2. - Текст: непосредственный.
23. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией / В.А. Парфенов, Т.М. Остроумова, Е.М. Перепелова [и др.] // Кардиология. - 2018. - Т.58. - № 5. - С. 23 - 31.
24. Пилипович, А. А. Умеренные когнитивные расстройства / А.А. Пилипович // Consilium Medicum. - 2016. - Т.18. - № 2. - С. 44 - 49.
25. Влияние состояния физического здоровья и функционального статуса на когнитивные функции у женщин 55–64 лет / О.Н.Ткачева, Н.К. Рунихина, Э.А.

- Мхитарян, Н.В. Шарашкина, Н.М. Воробьева, Н.Н. Коберская, Н.Н. Яхно // Успехи геронтологии. - 2021. - Т. 34. - № 3. - С. 345 - 351.
26. Янишевский, С.Н. COVID-19, цереброваскулярная патология и нейродегенерация. Основные закономерности и возможности терапии / С.Н. Янишевский // Нервные болезни. - 2022. - №3. - С.16 - 23.
27. Яхно, Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н.Н.Яхно // Неврологический Журнал. - 2006. - № 11. - Прил. 1. - С. 4 -12.
28. Алгоритм фильтрации и поиска зависимостей при диагностике пациентов с доумеренным когнитивным снижением / Н. Н. Яхно, В. Н. Гридин, Н. Н. Коберская [и др.] // Информационные технологии и вычислительные системы. - 2021. - № 2. - С. 34 - 43.
29. Статистическая обработка и методика сокращения размерности пространства данных пациентов при анализе когнитивных нарушений / Н. Н.Яхно, В. Н. Гридин, Д. С. Смирнов, В. С. Панищев, В. А. Парфенов, Т. М. Остроумова, Н. Н. Коберская // Информационные технологии. - 2020. - Т. 26. - № 9. - С. 515 - 522.
30. Яхно, Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия / Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин, В.В. Захаров – Москва, 2000. - 32 с.
31. Яхно, Н.Н. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // Неврологический журнал. - 2004. - Т. 9. - № 1. - С. 4 - 8.
32. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, Н.Н. Коберская [и др.] // Неврологический журнал. - 2017. - № 4. - С. 198 - 204.
33. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. (по результатам российского мультицентрового исследования ФуЭте)/ Н.Н.Яхно, В.В. Захаров, Е.Я. Срачунская [и др.] // Неврологический журнал. - 2012. - № 4. - С. 49 - 55.
34. Организация помощи пациентам с нарушением памяти и другими когнитивными расстройствами / Н.Н. Яхно, Н.Н. Коберская, И.В. Дамулин [и др.] // Неврологический журнал. - 2006.- Т.11. - №1.- С. 75 -79.

35. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение / Н.Н. Яхно, Н.Н. Коберская, В.В. Захаров [и др.] // Неврологический журнал. - 2018. - № 4. - Т. 23. - С. 184 - 190.
36. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте / Н.Н. Яхно, Н.Н. Коберская, В.В. Захаров [и др.] // Неврологический журнал. - 2018. - Т. 23. - № 6. - С. 309 - 315.
37. Влияние возрастного фактора на «доумеренное» когнитивное снижение / Н.Н. Яхно, Н.Н. Коберская, В.В. Захаров [и др.] // Российский неврологический журнал. - 2019. - Т. 24. - № 5. - С. 32 – 37.
38. Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера / Н.Н. Яхно, Н.Н. Коберская, В.А. Перепелов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2019. - Т.11. - № 4. - С. 28 - 32.
39. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) / Н.Н. Яхно, И. С. Преображенская, В. В. Захаров, Д. А. Степкина, А. Б. Локшина, Э.А. Мхитарян, Н. Н. Коберская, И. Ю. Савушкина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012. - № 2. - С. 30 - 35.
40. Abdulrab, K. Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria / K. Abdulrab, R. Heun // European Psychiatry. - 2008. - № 23. - P. 321-30.
41. Cognitive Impairment and Cardiovascular Disease: A Comparison of Risk Factors, Disability, Quality of Life, and Access to Health Care / M. L. Adams, J. Grandpre, D. L. Katz [et al.] // Public health reports. - 2020. - Vol. 135. - №1. - P. 132 - 140.
42. Ahmed, S. N. Echocardiographic evaluation of hemodynamic parameters / S. N. Ahmed, F. M. Syed, D. T. Porembka // Critical Care Medicine. - 2007. - Vol. 35. - № 8. - P 323 - 329.

43. Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments / A. Alonso, T. Zaidi, M. Novak [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 2001. - Vol. 98. - P. 6923 - 6928.
44. Cardiac disorders as risk factors for Alzheimer's disease / T. C. Alves De Toledo Ferraz, L. K. Ferreira, M. Wajngarten [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. - 2010. - Vol. 20. - № 3. - P. 749 - 763.
45. Tracking early decline in cognitive function in older individuals at risk for Alzheimer disease dementia: the Alzheimer's Disease Cooperative Study Cognitive Function Instrument / R.E. Amariglio, M.C. Donohue, G.A. Marshall [et al.] // JAMA Neurology. - 2015. - Vol.72. - P. 446 - 454.
46. Subjective cognitive concerns, amyloid-b, and neurodegeneration in clinically normal elderly / R.E. Amariglio, E.C. Mormino, A.C. Pietras [et al.] // Neurology. - 2015. - Vol.85. - № 1. - P. 56 - 62.
47. Specific subjective memory complaints in older persons may indicate poor cognitive function / R.E. Amariglio, M.K. Townsend, F. Grodstein [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. - 2011. - Vol. 59. - P.1612-1617.
48. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms/ H. Amieva, M. Le Goff, X. Millet [et al.] // Annals of Neurology. - 2008. - Vol. 64. - P. 492 - 498.
49. Longitudinal and nonlinear relations of dietary and Serum cholesterol in midlife with cognitive decline: results from EMCOA study / Y. An, X. Zhang, Y. Wang [et al.] // Molecular neurodegeneration. - 2019. - Vol. 14. - №1. - P. 51.
50. Archer, HA. Subjective Memory Complaints: Symptoms and Outcome in Different Research Settings / H.A. Archer, M.A. Newson, E.J..Coulthard // Journal of Alzheimer's Disease. - 2015. - Vol. 48. - Suppl. 1. - P.109 -114.
51. Grey matter changes on brain MRI in subjective cognitive decline: a systematic review / P. Arrondo, Ó. Elía-Zudaire, G. Martí-Andrés [et al.] // Alzheimer's research & therapy. - 2022. - Vol. 14. - №1. - P. 98.

52. Metabolic Syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review/ N. Assuncao, F.K. Sudo, C. Drummond [et al.] // PLoS One. - 2018. - Vol. 13. - P. 1-16.
53. Astrand, R. Cognitive Impairment Questionnaire (CIMP-QUEST): reported topographic symptoms in MCI and dementia / R. Astrand, S. Rolstad, A. Wallin // Acta Neurologica Scandinavica. - 2010. - Vol.121. - P. 384 - 391.
54. Neurobiological correlates of depressive symptoms in people with subjective and mild cognitive impairment / E. Auning, P. Selnes, R. Grambaite [et al.] // Acta Psychiatrica Scandinavica. - 2015. – Vol. 131. - P. 139 - 147.
55. The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers / C. Ballard, C. Bannister, M. Solis [et al.] // Journal of Affective Disorders. - 1996. - Vol. 36. - P. 135 - 144.
56. Memory complaints are related to Alzheimer disease pathology in older persons / L.L. Barnes, J.A. Schneider, P.A. Boyle [et al.] // Neurology. - 2006. - Vol. 67. - P. 1581-1585.
57. Risk factors for Alzheimer's disease / J. L. Barranco-Quintana, M. F. Allam, A. S. Del Castillo [et al.] // Revue Neurologique. – 2005. - Vol. 40. - № 10. - P. 613 - 618.
58. Greater emotional arousal predicts poorer long-term memory of communication skills in couples / B.R. Baucom, S. Weusthoff, D.C. Atkins [et al.] // Behaviour Research and Therapy. - 2012. - Vol. 50. - P. 442 - 447.
59. Beck, A.T. Manual for the Beck Depression Inventory-II / A.T. Beck, R.A. Steer, G.K. Brown // Psychological Corporation. -1996. - P. 38.
60. Subjective memory impairment in older adults: aetiology, salience and help seeking / A. Begum, C. Morgan, C.C. Chiu [et al.] // International Journal of Geriatric Psychiatry. - 2012. - Vol. 27. - P. 612 - 620.
61. Help-seeking response to subjective memory complaints in older adults: toward a conceptual model / A. Begum, R. Whitley, S. Banerjee [et al.] // Gerontologist. - 2013. - Vol. 53. - P. 462 - 473.
62. Benton, A.L. A visual retention test for clinical use / A.L. Benton // Archives of Neurology and Psychiatry. - 1945. - Vol. 54. - № 3. - P. 212 -216.

63. Bergmann, C. Cardiac risk factors and potential treatments in Alzheimer's disease / C. Bergmann, M. Sano // *Neurological Research*. - 2006. - Vol. 28. - № 6. - P. 595 - 604.
64. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions / G.J. Biessels, M.W.J. Strachan, F.L.J. Visseren [et al.] // *Lancet diabetes and endocrinology*. - 2014. - Vol. 2. - P. 246 - 255.
65. Bodlin, S. J. Heart failure in the elderly / S. J. Bodlin // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. - 2005. - Vol. 3. - № 1. - P. 99 - 106.
66. Borkowski, J.G. Word fluency and brain damage / J.G. Borkowski, A. Benton, O. Spreen // *Neuropsychologia*. - 1976. - Vol. 5. - P. 135 - 140.
67. Association of depressive symptoms and subjective memory complaints with the incidence of cognitive impairment in older adults with high blood pressure / M. G. Borda, J. M. Santacruz, D. Aarsland [et al.] // *European Geriatric Medicine*. - 2019. - Vol.10. - № 3. - P. 413 - 420.
68. Timed Up and Go in People with Subjective Cognitive Decline Is Associated with Faster Cognitive Deterioration and Cortical Thickness / M. G. Borda, D. Ferreira, P. Selnes [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. - 2022. - Vol. 51. - № 1. - P. 63 - 72.
69. Brevik, E. J. Subthreshold Depressive Symptoms have a Negative Impact on Cognitive Functioning in Middle-Aged and Older Males / E. J. Brevik, R. A. Eikeland, A. J. // *Lundervold Frontiers in psychology*. - 2013. - Vol. 4. - P. 309.
70. Dissecting the genetic relationship between cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease / I.J. Broce, C.H. Tan, C.C. Fan [et al.] // *Acta Neuropathologica*. - 2019. - Vol. 137. - P. 209 - 226.
71. Influence of population versus convenience sampling on sample characteristics in studies of cognitive aging / H. Brodaty, A. Mothakunnel, M. de Vel-Palumbo [et al.] // *Annals of Epidemiology*. - 2014. - Vol. 24. - P. 63 - 71.
72. Bruscoli, M. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies / M. Bruscoli, S. Lovestone // *International Psychogeriatrics*. - 2004. - Vol. 16. - P. 129 - 40.

73. Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease / R.F. Buckley, P. Maruff, D. Ames [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. - 2016. - Vol. 12. - P. 796 - 804.
74. Cognitive interventions targeting subjective cognitive complaints / M. Canevelli, N. Adali, C. Tainturier [et al.] // *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. - 2013. - Vol. 28. - P. 560 - 567.
75. Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community: a 9-yearlong prospective study / B. Caracciolo, K. Palmer, R. Monastero [et al.] // *Neurology*. - 2008. - Vol. 70. - P. 1778 - 1785.
76. Subjective cognitive decline: self and informant comparisons / R.J. Caselli, K. Chen, D.E. Locke [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. - 2014. - Vol. 10. - № 1. - P. 93 - 98.
77. Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups / S.T. Chen, P. Siddarth, L.M. Ercoli [et al.] // *PLoS One*. - 2014. - Vol. 9. - № 6. - P. 98630.
78. The mechanism of the vasodilator action of potassium / W. T. Chen, R. A. Brace, J. B. Scott [et al.] // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. - 1972. - Vol. 140. - № 3. - P. 820–824.
79. Distribution and clinical impact of apolipoprotein E4 in subjective memory impairment and early mild cognitive impairment / H. Cho, Y. E. Kim, W. Chae [et al.] // *Scientific reports*. - 2020. - Vol. 10. - №1. - P. 13365.
80. Inflammation-associated declines in cerebral vasoreactivity and cognition in type 2 diabetes / C-C. Chung, D. Pimentel, A.J. Jor'dan [et al.] // *Neurology*. - 2015. - Vol. 85. - P. 450 - 458.
81. Cohen, R. A. Neuropsychology of aging / R. A. Cohen, M. M. Marsiske, G. E. Smith // *Handbook of clinical neurology*. - 2019. - Vol. 167. - P. 149 - 180.
82. Colijn, M.A. Amyloid and Tau Biomarkers in Subjective Cognitive Impairment / M.A. Colijn, G.T. Grossberg // *Journal of Alzheimer's Disease*. - 2015. - Vol. 47. - P.1-8.

83. Cook, S. Subjective memory beliefs and cognitive performance in normal and mildly impaired older adults / S. Cook, M. Marsiske // *Aging & Mental Health*. - 2006. - Vol. 10. - P. 413 - 423.
84. The meaning of reporting forgetfulness: a cross-sectional study of adults in 114 the English 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey / C. Cooper, P. Bebbington, J. Lindesay [et al.] // *Age Ageing*. - 2011. - Vol. 40. - P. 711-717.
85. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of National Institute of Mental Health Work Group / T. Crook, R. Bartus, S.H. Ferris [et al.] // *Developmental Neuropsychology*. - 1986. - Vol. 2. - P. 261 - 276.
86. Crook, T. H. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q / T.H. Crook, E.P. Feher, G.J. Larrabee // *International Psychogeriatrics*. -1992. - Vol. 4. - P. 165 - 176.
87. Czerwińska, A. Cognitive dysfunctions in depression – significance, description and treatment prospects / A. Czerwińska, T. Pawłowski // *Psychiatria Polska*. - 2020. – Vol. 54. - №3. - P. 453 - 466.
88. Challenges with cost-utility analyses of behavioral interventions among older adults at risk for dementia / J. C. Davis, S. Bryan, C. A. Marra [et al.] // *British Journal of Sport Medicine*. - 2015. - Vol. 49. - P. 1343 -1347.
89. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects / D.G. Davis, F.A. Schmitt, D.R. Wekstein [et al.] // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. - 1999. - Vol. 58. - P. 376 - 388.
90. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial / C. A. de Jager, A. Oulhaj, R. Jacoby [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2012. - Vol. 27. - № 6. - P. 592 – 600.
91. Specific Nutritional Biomarker Profiles in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline Are Associated With Clinical Progression: The NUDAD Project / F.A. de Leeuw, W.M. van der Flier, B.M. Tijms [et al.] // *Journal of the*

- American Medical Directors Association. - 2020. - Vol. 21. - № 10. - P.1513. e1 - 1513. e17.
92. de la Monte, S.M. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed / S.M. de la Monte, J.R. Wands // *Journal of Diabetes Science and Technology*. - 2008. - Vol. 2. - P. 1101 - 1113.
93. de la Torre, J. C. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis / J. C. de la Torre // *Neurobiology of Aging*. - 2000. - Vol. 21. - № 2. - P. 331 - 342.
94. de la Torre, J. C. How do heart disease and stroke become risk factors for Alzheimer's disease? / J. C. de la Torre // *Neurological Research*. - 2006. - Vol. 28. - № 6. - P. 637 - 644.
95. de la Torre, J. C. Cardiovascular Risk Factors Promote Brain Hypoperfusion Leading to Cognitive Decline and Dementia / J. C. de la Torre // *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. - 2012. - Vol. 2012. - P. 1 - 15.
96. de la Torre, J. Factors affecting the item parameter estimation and classification accuracy of the DINA model / J. de la Torre, Y. Hong, W. Deng // *Journal of Educational Measurement*. - 2010. - Vol. 47. - P. 227-249.
97. de la Torre, J. C. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of constitutive nitric oxide / J. C. de la Torre, G. B. Stefano // *Brain Research Reviews*. - 2000. - Vol. 34. - № 3. - P. 119 - 136.
98. Affective symptoms and risk of progression to mild cognitive impairment or dementia in subjective cognitive decline: A systematic review and meta-analysis / R. Desai, T. Whitfield, G. Said John [et al.] // *Ageing research reviews*. - 2021. - Vol. 71. - P. 101419.
99. Hypertension and Cerebral Microangiopathy (Cerebral Small Vessel Disease): Genetic and Epigenetic Aspects of Their Relationship / L.A. Dobrynina, M.R. Zabitova, L.A. Kalashnikova [et al.] // *Acta Naturae*. - 2018. - Vol. 10. - № 2. - P. 4 - 15.

100. Dominguez, L.J. The biology of the metabolic syndrome and aging / L.J. Dominguez, M. Barbagallo // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. - 2016. - Vol. 19. - P. 5 - 11.
101. Drevets, W.C. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders / W.C. Drevets, J. Savitz, M. Trimble // *CNS Spectrums*. - 2008. - Vol. 13. - № 8. - P. 663 - 681.
102. Duron, E. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia / E. Duron, O. Hanon // *Journal of Alzheimer's Disease*. - 2010. - Vol. 20. - № 3. - P. 903 - 914.
103. Duschek, S. Essential hypotension is accompanied by deficits in attention and working memory / S. Duschek, E. Matthias, R. Schandry // *Behavioral Medicine*. - 2005. - Vol. 30. - № 4. - P. 149 - 158.
104. Duschek, S. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension / S. Duschek, R. Schandry // *Clinical Autonomic Research*. - 2007. - Vol. 17. - № 2. - P. 69 - 76.
105. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCE project / J. L. Ebenau, T. Timmers, L. M. P. Wesselman [et al.] // *Neurology*. - 2020. - Vol. 95. - № 1. - P. 46 - 58.
106. Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q) – a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls / M. Eckerström, J. Skoogh, S. Rolstad [et al.] // *International Psychogeriatrics*. - 2013. - Vol. 25. - № 3. - P. 420 - 430.
107. Longitudinal evaluation of criteria for subjective cognitive decline and preclinical Alzheimer's disease in a memory clinic sample / M. Eckerström, M. Göthlin, S. Rolstad [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. - 2017. - Vol. 8. - P. 96 - 107.
108. Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Subjective cognitive complaints contribute to misdiagnosis of mild cognitive impairment / E. C. Edmonds, L. Delano-Wood, D. R. Galasko [et al.] // *Journal of the International Neuropsychological Society*. - 2014. - Vol. 20. - P. 836 - 47.

109. Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease / E. C. Edmonds, L. Delano-Wood, D. R. Galasko [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease*. - 2015. - Vol. 47. - № 1. - P. 231- 242.
110. Depression, depressive symptoms, and rate of hippocampal atrophy in a longitudinal cohort of older men and women / M. Elbejjani, R. Fuhrer, M. Abrahamowicz [et al.] // *Psychological Medicine*. - 2015. - Vol. 45. - № 9. - P. 1931 - 1944.
111. Subjective memory complaints, neuropsychological performance and psychiatric variables in memory clinic attendees: a 3-year follow-up study / C. Elfgren, L. Gustafson, S. Vestberg [et al.] // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. - 2010. - Vol. 51. - P. 110 - 114.
112. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? / P.K. Elias, M.F. Elias, M.A. Robbins [et al.] // *Hypertension*. - 2004. - Vol. 44. - P. 631 - 636.
113. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study / M. F. Elias, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. - 1993. - Vol. 138. - № 6. - P. 353 - 364.
114. Biomarkers in subtypes of mild cognitive impairment and subjective cognitive decline / C. F. Eliassen, I. Reinvang, P. Selnes Grambaite [et al.] // *Brain and behavior* - 2017. - Vol. 7. - № 9. - P. 00776.
115. Erecinska, M. ATP and brain function / M. Erecinska, I. A. Silver // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* - 1989. - Vol. 9. - № 1. - P. 2 - 19.
116. Diabetic hyperglycaemia activates CaMKII and arrhythmias by O-linked glycosylation / J.R. Erickson, L. Pereira, L. Wang [et al.] // *Nature*. - 2013. – Vol. 502. – P. 372 – 376.
117. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts / S.T. Farias, D. Mungas, B.R. Reed [et al.] // *Archives of neurology*. - 2009. - Vol. 66. - P. 1151 - 1157.
118. Islet amyloid polypeptide (IAPP): a second amyloid in Alzheimer's disease / J.N. Fawver, Y. Ghiwot, C. Koola [et al.] // *Current Alzheimer Research*. - 2014. - Vol.11. - P. 928 - 940.

119. Feigenbaum, H. Feigenbaum's Echocardiography, 6th edition / H. Feigenbaum, W. F. Armstrong, T. Ryan - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. - P. 790.
120. Feldstein, C. A. Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease / C. A. Feldstein // Journal of Alzheimer's Disease. - 2012. - Vol. 32. - № 3. - P. 753 - 763.
121. Relationship between progression of brain white matter changes and late-life depression: 3-year results from the LADIS study / M.J. Firbank, A. Teodorczuk, W.M. van der Flier [et al.] // British Journal of Psychiatry. - 2012. - Vol. 201. - P. 40 - 45.
122. Factors that predict cognitive decline in patients with subjective cognitive impairment / J.A. Fonseca, R. Ducksbury, J. Rodda [et al.] // International Psychogeriatrics. - 2015. - Vol. 27. - P. 1671-1677.
123. The LIBRA Index in Relation to Cognitive Function, Functional Independence, and Psycho-Behavioral Symptoms in a Sample of Non-Institutionalized Seniors at Risk of Dementia / F. Franchini, M. Musicco, F. Ratto [et al.] // Journal of Alzheimer's disease. - 2019. - Vol. 72. - № 3. - P. 717 - 731.
124. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts: Neurologic Diseases in the Elderly Research Group / L. Fratiglioni, L.J. Launer, K. Andersen [et al.] // Neurology. - 2000. - Vol. 54. - №11. - Suppl. 5. - P.10 - 15.
125. Frisardi, V. Metabolic-cognitive syndrome: metabolic approach for the management of Alzheimer's disease risk / V. Frisardi, B.P. Imbimbo // Journal of Alzheimer's Disease. - 2012. - Vol. 30. - Suppl. 2. - P.1- 4.
126. Differentiation of Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Dementia Using qEEG/ERP-Based Cognitive Testing and Volumetric MRI in an Outpatient Specialty Memory Clinic / A. S. Ganapathi, R. M. Glatt, T. H. Bookheimer [et al.] // Journal of Alzheimer's disease. - 2022. - Vol. 90. - № 4. - P. 1761 - 1769.
127. Subjective cognitive impairment subjects in our clinical practice / S. Garcia-Ptacek, L. Cavallin, I. Kareholt [et al.] // Dementia and geriatric cognitive disorders extra. - 2014. - Vol. 4. - P. 419 - 430.

128. Production of 20-HETE and its role in autoregulation of cerebral blood flow / D. Gebremedhin, A. R. Lange, T. F. Lowry [et al.] // *Circulation Research*. - 2000. - Vol. 87. - № 1. - P. 60–65.
129. Alcohol and wine in relation to cancer and other diseases / A. Giacosa, A. F. Adam-Blondon, S. Baer-Sinnott [et al.] // *European Journal of Cancer Prevention*. - 2012. - Vol. 21. - № 1. - P. 103 - 108.
130. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults / K.A. Gifford, D. Liu, Z. Lu [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. - 2014. - Vol. 10. - № 3. - P. 319 - 327.
131. Development of a subjective cognitive decline questionnaire using item response theory: a pilot study / K.A. Gifford, D. Liu, R. Romano [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2015. – Vol. 1. – P. 429 - 439.
132. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association / P.B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black, [et al.] // *Stroke*. - 2011. - Vol. 42. - № 9. - P. 2672 - 2713.
133. C-reactive protein, advanced glycation end products, and their receptor in type 2 diabetic, elderly patients with mild cognitive impairment / M. Gorska-Ciebiada, M. Saryusz-Wolska, A. Borkowska [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. - 2015. - Vol. 7. - P. 209.
134. Correlates of Subjective and Mild Cognitive Impairment: Depressive Symptoms and CSF Biomarkers / R. Grambaite, E. Hessen, E. Auning [et al.] // *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* - 2013. - Vol. 3. - №1. - P. 291 - 300.
135. Greenwood, P. M. Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging / P. M. Greenwood, R. Parasuraman // *Frontiers in Aging Neuroscience*. - 2010. - Vol. 2. - P. 150.
136. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project / Z. Guo, M. Viitanen, L. Fratiglioni, B. Winblad // *British Medical Journal*. - 1996. - Vol. 312. - № 7034. - P. 805 - 808.

137. Hardy, J.A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis / J.A. Hardy, G.A. Higgins // *Science*. - 1992. - Vol. 256. - P.184 - 185.
138. Toward a theory-driven classification of rehabilitation treatments / T. Hart, T. Tsaousides, J. M. Zanca [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. - 2014. - Vol. 95. - Suppl. 1. - P. 33 - 44.
139. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study / L. E. Hebert, P. A. Scherr, D. A. Bennett [et al.] // *Neurology* / - 2004. - Vol. 62. - № 11. - P. 2021 - 2024.
140. Resting hippocampal blood flow, spatial memory and aging / S. Heo, R. S. Prakash, M.W. Voss [et al.] // *Brain Research*. - 2010. - Vol. 1315. - P. 119 - 127.
141. Subjective cognitive impairment is a predominantly benign condition in memory clinic patients followed for 6 years: the Gothenburg-Oslo MCI study / E. Hessen, M. Eckerström, A. Nordlund [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. - 2017. - Vol. 7. - P. 1 - 14.
142. T-Tau is Associated with Objective Memory Decline Over Two Years in Persons Seeking Help for Subjective Cognitive Decline: A Report from the Gothenburg-Oslo MCI Study / E. Hessen, A. Nordlund, J. Stalhammar [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. - 2015. - Vol. 47. - P. 619 - 628.
143. Subjective cognitive impairment and affective symptoms: a systematic review / N.L. Hill, J. Mogle, R. Wion [et al.] // *Gerontologist*. - 2016. - Vol. 56. - P. 109 - 127.
144. Gender differences in subjective memory impairment in a general population: the HUNT study, Norway / J. Holmen, K. Midthjell, T. L. Holmen [et al.] // *BMC Psychology*. - 2013. - P. 1.
145. Predictors of Clinical Progression of Subjective Memory Impairment in Elderly Subjects: Data from the Clinical Research Centers for Dementia of South Korea (CREDOS) / Y.J. Hong, B. Yoon, Y.S. Shim [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. - 2015. - Vol. 40. - P. 158 -165.
146. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС): офиц. сайт. - URL: <https://www.gks.ru/fedstat.ru/indicator/58543>. (дата обращения: 18.07.2021).

147. Effects of computerised cognitive training on cognitive impairment: a meta-analysis / M. Hu, X. Wu, X. Shu [et al.] // *Journal of neurology*. - 2021. - Vol. 268. - № 5. - P. 1680 - 1688.
148. Huang, Y. Mechanisms linking apolipoprotein e isoforms with cardiovascular and neurological diseases / Y. Huang // *Current Opinion in Lipidology*. - 2010. - Vol. 21. - № 4. - P. 337 - 345.
149. Why don't older adults with subjective memory complaints seek help? / C.S. Hurt, A. Burns, R.G. Brown, C. Barrowclough // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2012. - Vol. 27. - P. 394 - 400.
150. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention / B. Imtiaz, A.-M. Tolppanen, M. Kivipelto, H. Soininen // *Biochemical Pharmacology*. - 2014. - Vol. 88. - P. 661- 670.
151. Prevalence of Depression in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis / Z. Ismail, H. Elbayoumi, C.E. Fischer [et al.] // *JAMA Psychiatry*. - 2017. - Vol. 74. - P. 58 - 67.
152. Jack, C. R. Preclinical Alzheimer's disease: a valid concept / C. R. Jack // *Lancet Neurology*. - 2020. – Vol. 19. - № 1. – P. 31.
153. Jack, C. R. Brain Atrophy on Magnetic Resonance Imaging as a Biomarker of Neurodegeneration / C. R. Jack // *JAMA Neurology*. - 2016. - Vol. 73. - № 10. - P. 1179 - 1182.
154. Comparison of plasma biomarkers and amyloid PET for predicting memory decline in cognitively unimpaired individuals / C. R. Jack, H. J. Wiste, A. Algeciras-Schimnich [et al.] // *Alzheimer's & dementia*. - 2024. - Vol. 20. - № 3. - P. 2143 - 2154.
155. Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study / C.R. Jack, H.J. Wiste, S.D. Weigand [et al.] // *Lancet Neurology*. - 2014. - Vol. 13. - № 10. – P. 997-1005.

156. Amylin deposition in the brain: a second amyloid in Alzheimer disease? / K. Jackson, G.A. Barisone, E. Diaz [et al.] // *Annals of Neurology*. - 2013. - Vol. 74. - P. 517 – 526.
157. The impact of exercise, cognitive activities, and socialization on cognitive function: results from the national long-term care survey / M.K. Jedrzewski, D.C. Ewbank, H. Wang, J.Q. Trojanowski // *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. - 2014. - Vol. 29. - № 4. - P. 372 - 378.
158. Jellinger, K. A. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity / K. A. Jellinger, J. Attems // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. - 2013. - Vol. 15. - P. 29 – 43.
159. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease / F. Jessen, R.E. Amariglio, M. van Boxtel [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*/ - 2014. - Vol. 10. - № 6. - P. 844 - 852.
160. The characterisation of subjective cognitive decline / F. Jessen, R. E. Amariglio, R. F. Buckley [et al.] // *Lancet Neurology*. - 2020. - Vol. 19. - № 3. - P. 271 - 278.
161. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment / F. Jessen, L. Feyen, K. Freymann [et al.] // *Neurobiology of Aging*. - 2006. - Vol. 27. - P.1751-1756.
162. Jonker, C. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies / C. Jonker, M.I. Geerlings, B. Schmand // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2000. - Vol. 15. - P. 983 - 991.
163. Memory complaints in a community sample aged 60-64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities / A.F. Jorm, P. Butterworth, K.J. Anstey [et al.] // *Psychological Medicine*. - 2004. - Vol. 34. - P.1495 - 1506.
164. Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: A longitudinal analysis over 7–8 years / A.F. Jorm, H. Christensen, A.E. Korten [et al.] // *Psychological Medicine*. - 2001. - Vol. 31. - P. 441-449.

165. Kaplan, E.F. The Boston Naming Test (2nd ed.) / E.F. Kaplan, H. Goodglass, S. Weintraub. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. - 120 p.
166. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women / A.R. Kaup, J. Nettiksimmons, E.S. LeBlanc [et al.] // *Neurology*. - 2015. - Vol. 85. - № 21. - P. 1852-1858.
167. Kennelly, S. Walking the cognitive “minefield” between high and low blood pressure / S. Kennelly, O. Collins // *Journal of Alzheimer’s Disease*. - 2012. - Vol. 32. - № 3. - P. 609 - 621.
168. Kessing, L.V. Depression and the risk for dementia / L.V. Kessing // *Current Opinion in Psychiatry*. - 2012. - Vol. 25. - P. 457 - 461.
169. Antihypertensive medication use and incident alzheimer disease: the cache county study / A. S. Khachaturian, P. P. Zandi, C. G. Lyketsos [et al.] // *Archives of Neurology*. - 2006. - Vol. 63. - № 5. - P. 686 - 692.
170. Is there any association of anxiety-depressive symptoms with vascular endothelial function or systemic inflammation? / G.R. Kheirabadi, F. Toghani, M. Kousha [et al.] // *Journal of Research in Medical Sciences*. - 2013. - Vol. 18. - № 11. - P. 979 - 983.
171. Subjective cognitive decline in diabetes: Associations with psychological, sleep, and diabetes-related factors / M. J. Kim, C. Park, B. Zhu, C. Fritschi // *Journal of advanced nursing*. - 2021. - Vol. 77. - № 2. - P. 693 - 702.
172. Midlife vascular risk factors and Alzheimer’s disease in later life: longitudinal, population-based study / M. Kivipelto, E. L. Helkala, M. P. Laakso [et al.] // *British Medical Journal*. - 2001. - Vol. 322. - № 7300. - P. 1447 - 1451.
173. Neuropathology of cognitively normal elderly / D.S. Knopman, J.E. Parisi, A. Salviati [et al.] // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. - 2003. - Vol. 62. - P.1087 - 1095.
174. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care / P.S. Koekkoek, L.J. Kappelle, E. van den Berg [et al.] // *Lancet Neurology*. - 2015. - Vol. 14. - P. 329 - 340.

175. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age / A. Koppara, M. Wagner, C. Lange [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. - 2015. - Vol. 1. - № 2. - P.194 - 205.
176. Self-reported memory complaints: implications from a longitudinal cohort with autopsies / R.J. Kryscio, E.L. Abner, G.E. Cooper [et al.] // *Neurology*. - 2014. - Vol. 83. - № 15. - P. 1359 - 1365.
177. Gray and White Matter Changes in Subjective Cognitive Impairment, Amnestic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Voxel-Based Analysis Study / K. Kiuchi, S. Kitamura, T. Taoka [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. - № 8. – P. 104007.
178. Kumari, U. Cardiovascular dementia - a different perspective / U. Kumari, K. Heese // *Open Biochemistry Journal*. - 2010. - Vol. 4. - P. 29 -52.
179. Blood pressure variability predicts cognitive decline in Alzheimer's disease patients / S. Lattanzi, S. Luzzi, L. Provinciali, M. Silvestrini // *Neurobiology of aging*. - 2014. - Vol. 35. - № 10. - P. 2282 - 2287.
180. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial / N. T. Lautenschlager, K. L. Cox, L. Flicker [et al.] // *JAMA*. - 2008. - Vol. 300. - P. 1027 - 1037.
181. Pulse pressure correlates with leukoaraiosis in Alzheimer disease / A. Y. Lee, S. H. Jeong, B. H. Choi [et al.] // *Archives of gerontology and geriatrics*. - 2006. - Vol. 42. - № 2. - P. 157 - 166.
182. Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in patients attending a memory outpatient clinic / J. Lehrner, D. Moser, S. Klug [et al.] // *International Psychogeriatrics*. - 2014. - Vol. 26. - P. 463 - 473.
183. Lenehan, M. E. Absence of a relationship between subjective memory complaint and objective memory impairment in mild cognitive impairment (MCI): is it time to abandon subjective memory complaint as an MCI diagnostic criterion? / M. E. Lenehan, S. Z. Klekociuk, M. J. Summers // *International psychogeriatrics*. - 2012. - Vol. 24. - № 9. - P. 1505 - 1514.

184. White matter degeneration in subjective cognitive decline: a diffusion tensor imaging study / X.Y. Li, Z.C. Tang, Y. Sun [et al.] // *Oncotarget*. - 2016. - Vol. 7. - № 34. - P. 54405 - 54414.
185. Liew, T. M. Depression, subjective cognitive decline, and the risk of neurocognitive disorders / T. M. Liew // *Alzheimer's research & therapy*. - 2019. – Vol. 11. - № 1. – P. 70.
186. Identification of subjective cognitive decline due to Alzheimer's disease using multimodal MRI combining with machine learning / H. Lin, J. Jiang, Z. Li [et al.] // *Cerebral cortex*. - 2023. – Vol. 33. - № 3. – P. 557 - 566.
187. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease / Y. Lin, P. Y. Shan, W. J. Jiang [et al.] // *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. - 2019. - Vol. 40. - №1. - P. 41 - 49.
188. Dementia prevention, intervention, and care / G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta [et al.] // *Lancet*. - 2017. - Vol. 390. - № 10113. - P. 2673 - 2734.
189. Low, L. F. Does personality affect risk for dementia? A systematic review and meta-analysis / L. F. Low, F. Harrison, S. M. Lackersteen // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2013. - Vol. 21. - P. 713 - 728.
190. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease / J. A. Luchsinger, C. Reitz, L. S. Honig [et al.] // *Neurology*. - 2005. - Vol. 65. - № 4. - P. 545 – 551.
191. Mild cognitive impairment: incidence and risk factors: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged / T. Luck, M. Lupp, S. Briel [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2010. - Vol. 58. - P. 1903 - 1910.
192. Lyketsos, C.G. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment / C.G. Lyketsos, J. Olin // *Biological Psychiatry*. - 2002. - Vol. 52. - P. 243 - 252.
193. Ma, C. Cognitive Function Trajectories and Factors among Chinese Older Adults with Subjective Memory Decline: CHARLS Longitudinal Study Results (2011-2018) / C. Ma, M. Li, C. Wu // *International journal of environmental research and public health*. - 2022. - Vol. 19. - № 24. - P. 16707.

194. Brain activity patterns in stable and progressive mild cognitive impairment during working memory as evidenced by magnetoencephalography / F. Maestu, R. Yubero, S. Moratti [et al.] // *Journal of Clinical Neurophysiology*. - 2011. - Vol. 28. - P. 202 - 209.
195. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *European Heart Journal*. - 2013. - Vol. 34. - P. 2159 - 2219.
196. Association between Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease, APOE Genotypes and Auditory Verbal Learning Task in Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease / M. Mandecka, M. Budziszewska, A. Barczak [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. - 2016. - Vol. 54. - P. 157 - 168.
197. Mathews, A. Cognitive vulnerability to emotional disorders / A. Mathews, C. MacLeod // *Annual Review of Clinical Psychology*. - 2005. - Vol. 1. - P. 167 - 195.
198. McAlister, C. Everyday functioning and cognitive correlates in healthy older adults with subjective cognitive concerns / C. McAlister, M. Schmitter-Edgecombe // *The Clinical neuropsychologist*. - 2016. - Vol. 30. - № 7. - P. 1087 - 1103.
199. McGuinness, B. Can statins prevent or help treat Alzheimer's disease? / B. McGuinness, P. Passmore // *Journal of Alzheimer's Disease*. - 2010. - Vol. 20. - № 3. - P. 925 - 933.
200. Mendiola-Precoma, J. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease / J. Mendiola-Precoma, L. C. Berumen, K. Padilla // *BioMed Research International*. - 2016. - Vol. 2016. - P. 17.
201. Mendonça, M.D. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk? A Systematic Review/ M.D. Mendonça, L. Alves, P. Bugalho // *The American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. - 2016. - Vol. 31. - № 2. - P. 105 - 114.
202. The effects of nonpharmacological interventions on subjective memory complaints: a systematic review and meta-analysis / B. Metternich, D. Kosch, L. Kriston [et al.] // *Psychotherapy and Psychosomatics*. - 2010. - Vol. 79. - P. 6 -19.

203. Subjective memory complaints, white-matter lesions, depressive symptoms, and cognition in elderly patients / T.S. Minett, J.L. Dean, M. Firbank [et al.] // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2005. - Vol. 13. - P. 665 - 671.
204. Self-perceived memory impairment and cognitive performance in an elderly independent population with age-related white matter changes / B. Miranda, S. Madureira, A. Verdelho [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. - 2008. - Vol.79. - P. 869 - 873.
205. Mielke, M. M. Women who participated in the paid labor force have lower rates of memory decline: Working to remember / M. M. Mielke, B. D. James // *Neurology*. - 2020. - Vol. 95. - № 23. - P. 1027 - 1028.
206. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis / A.J. Mitchell, H. Beaumont, D. Ferguson [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. - 2014. - Vol. 130. - P. 439 - 451.
207. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints / L. Mosconi, S. De Santi, M. Brys [et al.] // *Biological Psychiatry*. - 2008. - Vol. 63. - P. 609 - 618.
208. Magnetic resonance and PET studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease / L. Mosconi, S. De Santi, H. Rusinek [et al.] // *Expert review of neurotherapeutics*. - 2004. - Vol. 4. - № 5. - P. 831 - 849.
209. Mushtaq, R. Relationship between loneliness, psychiatric disorders and physical health? A review on the psychological aspects of loneliness / R. Mushtaq, S. Shoib, T. Shah, S. Mushtaq // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. - 2014. - Vol. 8. - № 9. - P. 1 - 4.
210. Antemortem pulse pressure elevation predicts cerebrovascular disease in autopsy-confirmed Alzheimer's disease / D.A. Nation, L. Delano-Wood, K. J. Bangen [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. - 2012. - Vol. 30. - № 3. - P. 95 - 603.
211. Differential neural structures, intrinsic functional connectivity, and episodic memory in subjective cognitive decline and healthy controls / N. Nellessen, O. A. Onur, N. Richter [et al.] // *Neurobiology of aging*. - 2021. - Vol. 105. - P. 159 - 173.

212. Neth, B. J. Insulin resistance and Alzheimer's disease: bioenergetic linkages / B. J. Neth, S. Craft // *Frontiers in Aging Neuroscience*. - 2017. - Vol. 9. - P. 345.
213. Neto, A. S. Subjective cognitive decline of healthy adults with and without subjective cognitive impairment / A. S. Neto, R. Nitrini // *Alzheimer's & Dementia*. - 2010. - Vol. 6. - № 1. - P. 11-24.
214. A two-year multi-domain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomized controlled trial / T. Ngandu, J. Lehtisalo, A. Solomon [et al.] // *The Lancet*. - 2015. - Vol. 385. - P. 2255 - 2263.
215. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older / S. E. Nilsson, S. Read, S. Berg [et al.] // *Aging*. - 2007. - Vol. 19. - № 1. - P. 41 - 47.
216. White matter hyperintensities rather than lacunar infarcts are associated with depressive symptoms in older people: the LADIS study / J.T. O'Brien, M.J. Firbank, M.S. Krishnan [et al.] // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2006. - Vol.14. - P. 834 - 841.
217. ESH position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou [et al.] // *Journal of Hypertension*. - 2013. - Vol. 31. - P. 1731 - 1768.
218. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. White matter and its relationship with cognition in subjective cognitive decline / L. Ohlhauser, A.F. Parker, C.M. Smart, J.R. Gawryluk // *Alzheimer's & Dementia*. - 2018. - Vol. 11. - P. 28 - 35.
219. Okonkwo, O.C. Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD / O.C. Okonkwo, S.A. Schultz, J.M. Ohetal // *Neurology*. - 2014. - Vol. 83. - № 19. - P.1753 - 1760.
220. O'Rourke, M. F. Mechanical factors in arterial aging / M. F. O'Rourke, J. Hashimoto // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2007. - Vol. 50. - № 1. - P. 1 - 13.
221. Paillard, T. Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review / T. Paillard, Y. Rolland, P. S. de Barreto // *Journal of Clinical Neurology*. - 2015. - Vol. 11. - № 3. - P. 212 - 219.

222. Morphine via nitric oxide modulates β -amyloid metabolism: a novel protective mechanism for Alzheimer's disease / T. Pak, P. Cadet, K. J. Mantione, G. B. Stefano // *Medical Science Monitor*. - 2005. - Vol. 11. - № 10. - P. 357 - 366.
223. A comparative study on the validations of three cognitive screening tests in identifying subtle cognitive decline / F.F. Pan, L. Huang, K.I. Chen [et al.] // *BMC Neurology*. - 2020. - Vol. 20. - P. 78.
224. Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study / M.B. Paradise, N.S. Glozier, S.L. Naismith [et al.] // *BMC Psychiatry*. - 2011. - Vol. 11. - P.108.
225. Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: reproducibility, stability, and age and gender effects / L. M. Parkes, W. Rashid, D. T. Chard, P. S. Tofts // *Magnetic Resonance in Medicine*. - 2004. - Vol. 51. - № 4. - P. 736 - 743.
226. Paulson, O. B. Cerebral autoregulation / O. B. Paulson, S. Strandgaard, L. Edvinsson // *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*. - 1990. - Vol. 2. - № 2. - P. 161 - 192.
227. Hippocampal Subfield Volumetry and 3D Surface Mapping in Subjective Cognitive Decline / A. Perrotin, R. de Flores, F. Lambertson [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease*. - 2015. - Vol. 48. - Suppl. 1. - P. 141 - 150.
228. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates / A. Perrotin, R. La Joie, V. de La Sayette [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. - 2017. - Vol. 13. - № 5. - P. 550 - 560.
229. Aging, memory, and mild cognitive impairment / R.C. Petersen, G.E. Smith, S.C. Waring [et al.] // *International Psychogeriatrics*. - 1997. - Vol. 9. - Suppl.1. - P. 65 - 69.
230. Mild cognitive impairment (an evidence-based review) / R.C. Petersen, J.C. Stevens, M. Ganguli [et al.] // *Neurology*. - 2001. - Vol. 56. - P. 1131 - 1142.
231. Petersen, R. C. Cardiorespiratory Fitness and Brain Volumes / R. C. Petersen, M. J. Joyner, C. R. Jack // *Mayo Clinic proceedings*. - 2020. - Vol. 95. - № 1. - P. 6–8.

232. Trajectories of memory decline in preclinical Alzheimer's disease: results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of ageing / R.H. Pietrzak, Y.Y. Lim, D. Ames [et al.] // *Neurobiology of Aging*. - 2015. - Vol. 36. - P.1231 - 1238.
233. Memory complaints as-associated with seeking clinical care / C. Pires, D. Silva, J. Maroco [et al.] // *International Journal of Alzheimer's Disease*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 725329.
234. Ponds, R.W. Prevalence and covariates of subjective forgetfulness in a normal population in The Netherlands / R.W. Ponds, K.J. Commissaris, J. Jolles // *International Journal of Aging and Human Development*. - 1997. - Vol. 45. - P. 207 - 221.
235. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease / F. Portet, P. J. Ousset, P. J. Visser [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. - 2006. - Vol. 77. - № 6. - P. 714 - 718.
236. Economic evaluation of treatment options in patients with Alzheimer's disease: A systematic review of cost-effectiveness analyses / L. Pouryamout, J. Dams, J. Wasem [et al.] // *Drugs*. - 2012. – Vol. 72. – P. 789 – 802.
237. Diabetes mellitus and blood-brain barrier dysfunction: an overview / S. Prasad, R.K. Sajja, P. Naik [et al.] // *Journal of pharmacovigilance*. - 2014. - Vol. 2. - P. 125.
238. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging / L.S. Prichep, E.R. John, S.H. Ferris [et al.] // *Neurobiology of Aging*. - 2006. - Vol. 27. - P. 471 - 481.
239. Cognitive and neuroscientific perspectives of healthy ageing / J. B. Prince, H. L. Davis, J. Tan [et al.] // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. - 2024. - Vol. 161. - P. 105649.
240. Hypoperfusion-related cerebral ischemia and cardiac left ventricular systolic dysfunction / P. Pullicino, V. Mifsud, E. Wong [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. - 2001. - Vol. 10. - № 4. - P. 178 - 182.

241. Qiu, C. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia / C. Qiu, B. Winblad, L. Fratiglioni // *The Lancet Neurology*. - 2005. - Vol. 4. - № 8. - P. 487 - 499.
242. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study / C. Qiu, E. von Strauss, J. Fastbom [et al.] // *Archives of Neurology*. - 2003. - Vol. 60. - № 2. - P. 223 - 228.
243. Raabe, R. D. One-year Cognitive Outcomes Associated with Carotid Artery Stent Placement / R. D. Raabe, R. B. Burr, R. Short // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. - 2010. - Vol. 21. - № 7. - P. 983 - 988.
244. Predicting Alzheimer's disease: neuropsychological tests, self-reports, and informant reports of cognitive difficulties / L.A. Rabin, C. Wang, M.J. Katz [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2012. - Vol. 60. - P. 1128 - 1134.
245. Randolph, C. The Utility of Episodic Memory Cut-Off Scores for Inclusion in Clinical Trials for Early Symptomatic Alzheimer Disease / C. Randolph // *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. - 2019. - Vol. 27. - № 12. - P. 1428 - 1432.
246. Ten-year effects of the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults / G.W. Rebok, K. Ball, L. T. Guey [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2014. - Vol. 62. - P. 16 - 24.
247. Reid, L. M. Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people / L. M. Reid, A. M. MacLulich // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. - 2006. - Vol. 22. - P. 471 - 485.
248. Memory complaint questionnaire performed poorly as screening tool: validation against psychometric tests and affective measures / M. Reid, L. Parkinson, R. Gibson [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. - 2012. - Vol. 65. - P. 199 - 205.
249. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes / Y.D. Reijmer, E. van den Berg, C. Ruis [et al.] // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. - 2010. - Vol. 26. - P. 507 - 519.

250. Longitudinal course of normal aging and progressive dementia of the Alzheimer's type: a prospective study of 106 subjects over a 3.6 year mean interval / B. Reisberg, S.H. Ferris, E. Shulman [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. - 1986. - Vol. 10. - P. 571-578.
251. Reisberg, B. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease / B. Reisberg, S. Gauthier // *International Psychogeriatrics*. - 2008. - Vol. 20. - P. 1 - 16.
252. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease / B. Reisberg, L. Prichep, L. Mosconi [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. - 2008. - Vol. 4. - P. 98 - 108.
253. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment / B. Reisberg, M.B. Shulman, C. Torossian [et al.] // *Dementia & Neuropsychologia*. - 2016. - Vol. 10. - № 3. - P. 170 -177.
254. Neuroanatomical and neurocognitive changes associated with subjective cognitive decline / M. Á. Rivas-Fernández, M. Lindín, M. Zurrón [et al.] // *Frontiers in medicine*. - 2023. - Vol. 10. - P. 1094799.
255. Subjective cognitive impairment: functional MRI during a divided attention task / J. Rodda, T. Dannhauser, D.J. Cutinha [et al.] // *European Psychiatry*. - 2011. - Vol. 26. - P. 457 - 462.
256. Rdzak, G.M. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? / G.M. Rdzak, O. Abdelghany // *Pharmacotherapy*. 2014. - Vol. 34. - P. 1317 - 1323.
257. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging / R. O. Roberts, Y. E. Geda, D. S. Knopman [et al.] // *Neurology*. - 2012. - Vol. 78. - № 5. - P. 342 - 351.
258. Rodrigue, K. M. β -Amyloid burden in healthy aging: Regional distribution and cognitive consequences / K. M. Rodrigue, K. M. Kennedy, S. Devous // *Neurology*. - 2012. - Vol. 78. - № 6. - P. 387 – 395.

259. Rodriguez-Casado, A. Defective Insulin Signalling, Mediated by Inflammation, Connects Obesity to Alzheimer Disease; Relevant Pharmacological Therapies and Preventive Dietary Interventions // A. Rodriguez-Casado, A. Toledano-Díaz, A. Toledano // *Current Alzheimer Research*. - 2017. - Vol. 14. - P. 894- 911.
260. Interaction of cardiovascular disease and neurodegeneration: transcranial Doppler ultrasonography and Alzheimer's disease / A. E. Roher, Z. Garami, A. V. Alexandrov [et al.] // *Neurological Research*. - 2006. - Vol. 28. - № 6. - P. 672 - 678.
261. Cerebrospinal fluid biomarkers mirror rate of cognitive decline / S. Rolstad, A.I. Berg, M. Bjerke [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. -2013. - Vol. 34. - P. 949 - 956.
262. Subjective memory impairment in older adults predicts future dementia independent of baseline memory performance: Evidence from the Betula prospective cohort study / M. Rönnlund, A. Sundström, R. Adolfsson [et al.] // *Alzheimer's & Dementia* - 2015. - Vol. 11. - № 11. - P. 1385 - 1392.
263. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging / C.C. Rowe, K.A. Ellis, M. Rimajova [et al.] // *Neurobiology of Aging*. - 2010. - Vol. 31. - P. 1275 - 1283.
264. Age does not matter: Memory complaints are related to negative affect throughout adulthood / S.F. Rowell, J.S. Green, B.A. Teachman, T.A. Salthouse // *Aging & Mental Health*. - 2016. - Vol. 20. - P. 1255 - 1263.
265. Mediterranean diet and risk of dementia / A. Safouris, G. Tsivgoulis, T. N. Sergentanis, T. Psaltopoulou // *Current Alzheimer Research*. - 2015. - Vol. 12. - № 8. - P. 736 - 744.
266. Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer's disease / T. S. Salameh, E. M. Rhea, W. A. Banks, A. J. Hanson // *Experimental Biology and Medicine*. - 2016. - Vol. 241. - P. 1676 -1683.
267. Subjective cognitive complaints included in diagnostic evaluation of dementia helps accurate diagnosis in a mixed memory clinic cohort / L.C. Salem, A. Vogel, J.

- Ebstrup [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2015. - Vol. 30. - P. 1177 - 1185.
268. Subjective cognitive concerns, episodic memory, and the APOE ϵ 4 allele / C. Samieri, C. Proust-Lima, M. M. Glymour Okereke [et al.] // *Alzheimer's & dementia*. - 2014. - Vol. 10. - № 6. - P. 752 - 759.
269. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment / L. Scheef, A. Spottke, M. Daerr [et al.] // *Neurology*. - 2012. - Vol. 79. - P. 1332 -1339.
270. Subjective memory complaints in the elderly: depressive symptoms and future dementia / B. Schmand, C. Jonker, M.I. Geerlings, J. Lindeboom // *British Journal of Psychiatry*. - 1997. - Vol. 171. - P. 373 - 376.
271. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment / P.W. Schofield, K. Marder, G. Dooneief [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. - 1997. - Vol. 154. - P. 609 - 615.
272. Scuteri, A. Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss / A. Scuteri // *International Journal of Cardiology*. - 2013. - Vol. 169. - № 5. - P. 371 - 377.
273. Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment / P. Selnes, D. Aarsland, A. Bjørnerud [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. - 2013. - Vol. 33. - № 3. - P. 723 -736.
274. The Heritability of Subjective Cognitive Complaints in Older Australian Twins / A. E. Selwood, V. S. Catts, K. Numbers [et al.] // *Journal of Alzheimer's disease*. - 2023. - Vol. 92. - № 3. - P. 1015 - 1026.
275. Insulin and the future treatment of Alzheimer's disease / R. Semprini, G. Koch, L. Belli [et al.] // *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. - 2016. - Vol. 15. - P. 660 - 664.
276. Altered Executive Function in Pre-Mild Cognitive Impairment / E. H. Seo, H. Kim, K. H. Lee, I. H. Choo // *Alzheimer's Disease*. - 2016. - Vol. 54. - № 3. - P. 933 - 940.

277. Cerebrospinal Fluid Biomarkers Predict Clinical Evolution in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment / A. Sierra-Rio, M. Balasa, J. Olives [et al.] // *Neurodegenerative Diseases*. - 2016. - Vol.16. - №1-2. – P. 69 -76.
278. Significance of subjective memory complaints in the clinical setting / D. Silva, M. Guerreiro, C. Faria [et al.] // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. - 2014. - Vol. 27. - P. 259 - 265.
279. A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85- year-olds / I. Skoog, L. A. Andreasson, S. Landahl, B. Lernfelt // *Hypertension*. - 1998. - Vol. 32. - № 3. - P. 404 – 409.
280. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia / I. Skoog, B. Lernfelt, S. Landahl [et al.] // *The Lancet*. - 1996. - Vol. 347. - № 9009. - P. 1141 - 1145.
281. Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study / M.J. Slavin, H. Brodaty, N.A. Kochan [et al.] // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2010. - Vol. 18. - P. 701 - 710.
282. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances / P.D. Sloane, S. Zimmerman, C. Suchindran [et al.] // *Annual review of public health*. – 2002. - Vol. 23. – P. 213 – 231.
283. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia / R. E. R. Slot, S. A. M. Sikkes, J. Berkhof [et al.] // *Alzheimer's & dementia*. - 2019. - Vol. 15. - № 3. - P. 465 - 476.
284. Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations / C.M. Smart, J.E. Karr, C.N. Areshenkoff [et al.] // *Neuropsychology Review*. - 2017. - Vol. 27. - № 3. - P. 245 - 257.
285. Sohlberg, M. M. Cognitive rehabilitation: an integrative neuropsychological approach / Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. - New York: Guilford, 2001. – 492 p.
286. Flavonoid-based therapies in the early management of neurodegenerative diseases / I. Solanki, P. Parihar, M. L. Mansuri, M. S. Parihar // *Advances in Nutrition*. - 2015. - Vol. 6. - № 1. - P. 64 – 72.

287. Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats / R. B. Speisman, A. Kumar, A. Rani [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. - 2013. - Vol. 28. - P. 25 - 43.
288. Spielberger, C. D. Manual for the State-Trait-Anxiety Inventory: STAI (form Y) ("Self-Evaluation Questionnaire) / C. D. Spielberger. - Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983. - 24 p.
289. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup / R. A. Sperling, P. S. Aisen, L. A. Beckett [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. - 2011. - Vol. 5. - P. 280 - 292.
290. Office Blood Pressure Measurement. The Weak Cornerstone of Hypertension Diagnosis / G. Stergiou, A. Kollias, G. Parati, E. O'Brien // *Hypertension*. - 2018. - Vol. 71. - P. 813 - 815.
291. Stern, Y. Cognitive reserve / Y. Stern // *Neuropsychologia*. - 2009. - Vol. 47. - P. 2015 - 2028.
292. Stern, Y. What is cognitive reserve? Theory and research Application of the reserve concept / Y. Stern // *Journal of the International Neuropsychological Society*. - 2002. - Vol. 8. - P. 448 - 460.
293. White matter lesion subtypes and cognitive deficits in patients with memory impairment / V. Stenset, D. Hofoss, A.E. Berstad [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. - 2008. - Vol. 26. - P. 424 - 431.
294. Stewart, R. Subjective cognitive impairment / R. Stewart // *Current Opinion in Psychiatry*. - 2012. - Vol. 25. - P. 445 - 450.
295. Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population / R. Stewart, C. Dufouil, O. Godin [et al.] // *Neurology*. - 2008. - Vol. 70. - P. 1601-1607.
296. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study / R. Stewart, Q. L. Xue, K. Masaki [et al.] // *Hypertension*. - 2009. - Vol. 54. - № 2. - P. 233 - 240.

297. St John, P. Are cognitively intact seniors with subjective memory loss more likely to develop dementia? / P. St John, P. Montgomery // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2002. - Vol. 17. - P. 814 - 820.
298. Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons / A.M. Stranahan, T.V. Arumugam, R.G. Cutler [et al.] // *Nature Neuroscience*. - 2008. - Vol. 11. - P. 309 - 317.
299. Ascertaining Subjective Cognitive Decline: A Comparison of Approaches and Evidence for Using an Age-Anchored Reference Group / C. Tandetnik, M.T. Farrell, M.S. Cary [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. - 2015. - Vol. 48. - Suppl. 1. - P. 43 - 55.
300. White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study / A. Teodorczuk, J.T. O'Brien, M.J. Firbank [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. - 2007. - Vol.191. - P. 212 - 217.
301. Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study / A. Teodorczuk, M. J. Firbank, L. Pantoni [et al.] // *Psychological Medicine*. - 2010. - Vol. 40. - P. 603 - 610.
302. The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits / M. C. Tierney, J. P. Szalai, W. G. Snow, R. H. Fisher // *Archives of Neurology*. - 1996. - Vol. 53. - P. 423 - 427.
303. Memory, Executive, and Multidomain Subtle Cognitive Impairment: Clinical and Biomarker Findings / J.B. Toledo, M. Bjerke, K. Chen [et al.] // *Neurology*. - 2015. - Vol. 85. - № 2. - P. 144 - 153.
304. Neuronal injury biomarkers and prognosis in ADNI subjects with normal cognition / J.B. Toledo, M.W. Weiner, D.A. Wolk [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. - 2014. - Vol. 2. - P. 26.
305. Evaluation of effect of cognitive intervention programs for the community-dwelling elderly with subjective memory complaints / A. Y. Tsai, M. J. Yang, C. F. Lan, C. S. Chen // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2008. - Vol. 23. - P. 1172 - 1174.

306. Subjective cognitive failures in patients with hypertension are related to cognitive performance and cerebral microbleeds / R. Uiterwijk, M. Huijts, J. Staals [et al.] // Hypertension. - 2014. - Vol. 64. - № 3. - P. 653 - 657.
307. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health / Z. Ungvari, P. Toth, S. Tarantini [et al.] // Nature reviews. Nephrology. - 2021. - Vol. 17. - № 10. - P. 639 - 654.
308. Preliminary evidence for obesity and elevations in fasting insulin mediating associations between cortisol awakening response and hippocampal volumes and frontal atrophy / A. Ursache, W. Wedin, A. Tirsi, A. Convit // Psychoneuroendocrinology. - 2012. - Vol. 37. - № 8. - P. 1270 - 1276.
309. Van Der Flier, W. M. Amsterdam dementia cohort: performing research to optimize care / W. M. Van Der Flier, P. Scheltens // Journal of Alzheimer's Disease. - 2018. - Vol. 62. - P. 1091-1111.
310. Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints / A. C. van Harten, L.L. Smits, C.E. Teunissen [et al.] // Neurology. - 2013. - Vol. 81. - P. 1409 - 1416.
311. Cerebral microbleeds are related to subjective cognitive failures: the RUN DMC study / A. G. van Norden, I. W. van Uden, K. F. de Laat [et al.] // Neurobiology of Aging. - 2013. - Vol. 34. - № 9. - P. 2225 - 2230.
312. Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease / M. van Oijen, F. J. de Jong, A. Hofman [et al.] // Alzheimer's & Dementia. - 2007. - Vol. 3. - P. 92 - 97.
313. Self-perceived memory complaints predict progression to Alzheimer disease. The LADIS study / A. Verdelho, S. Madureira, C. Moleiro [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. - 2011. - Vol. 27. - P. 491 - 498.
314. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals / J. Verghese, R. B. Lipton, C. B. Hall [et al.] // Neurology. - 2003. - Vol. 61. - № 12. - P. 1667 - 1672.
315. Impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment / S. Villeneuve, S. Belleville, F. Massoud [et al.] // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. - 2009. - Vol. 27. - № 4. - P. 375 - 381.

316. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study / P. J. Visser, F. Verhey, D. L. Knol [et al.] // *Lancet Neurology*. - 2009. - Vol. 8. - P. 619 - 627.
317. Viswanathan, A. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? / A. Viswanathan, W. A. Rocca, C. Tzourio // *Neurology*. - 2009. - Vol. 72. - P. 368 - 374.
318. Waldorff, F. B. If you don't ask (about memory), they probably won't tell / F. B. Waldorff, S. Rishoj, G. Waldemar // *Journal of Family Practice*. - 2008. - Vol. 57. - P. 41 - 44.
319. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore longitudinal study of aging / S. R. Waldstein, P. P. Giggey, J. F. Thayer, A. B. Zonderman // *Hypertension*. - 2005. - Vol. 45. - № 3. - P. 374 - 379.
320. Wang, L. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Gender Differences in Elderly with Subjective Cognitive Decline / L. Wang, T. Tian // *Frontiers in aging neuroscience*. - 2018. - Vol. 4. - № 10. - P.166.
321. Wechsler, D. The measurement of adult intelligence / D. Wechsler; -Baltimore: Williams & Wilkins, 1944 - 229 p.
322. Help-seeking for dementia: a systematic review of the literature / P. Werner, D. Goldstein, D. S. Karpas [et al.] // *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. - 2014. - Vol. 28. - P. 299 - 310.
323. Werner, P. Knowledge about symptoms of Alzheimer's disease: correlates and relationship to help-seeking behavior / P. Werner // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. - 2003. - Vol. 18. - P. 1029 -1036.
324. Wishes and preferences for an online lifestyle program for brain health-A mixed methods study / L. M. P. Wesselman, A. K. Schild, N. Coll-Padros [et al.] // *Alzheimer's & dementia*. - 2018. - Vol. 4. - P. 141 - 149.
325. Cerebrospinal fluid biomarkers and clinical progression in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment / S. Wolfsgruber, A. Polcher, A. Koppara [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. - 2017. - Vol. 58. - P. 939 - 950.

326. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China / C. Wu, D. Zhou, C. Wen [et al.] // *Life Sciences*. - 2003. - Vol. 72. - № 10. - P. 1125 - 1133.
327. Age-Related Dynamics of Cognitive Functions in Persons Aged 50–85 Years / V. V. Zakharov, I. Yu. Savushkina, E. A. Mkhitarian, N. N. Koberskaya, A. B. Lokshina, D. A. Grishina, C. I. Posokhov, A. V. Tarapovskaya, N. N. Yakhno // *Advances in Gerontology*. – 2018. - Vol. 8. -№ 1. -P. 41 - 46.
328. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence / F. F. Zhang, W. Peng, J. A. Sweeney [et al.] // *CNS neuroscience & therapeutics*. - 2018. - Vol. 24. - № 11. - P. 994 - 1003.
329. Diabetes and Cognitive Impairment / L. A. Zilliox, K. Chadrasekaran, J. Y. Kwan, J. W. Russell // *Current Diabetes Reports*. - 2016. - Vol. 16. - № 9. - P. 87.
330. Subjective Memory Complaints in APOEε4 Carriers are Associated with High Amyloid-beta Burden / M. D. Zwan, V.L. Villemagne, V. Dore [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. - 2016. - Vol. 49. - P. 1115 - 1122.

ПРИЛОЖЕНИЕ А**ИШЕМИЧЕСКАЯ ШКАЛА ХАЧИНСКОГО**

(Hachinski et al., 1975)

- 1) Внезапное начало (2 балла)
- 2) Ступенеобразное течение (1 балл)
- 3) Наличие флюктуаций (2 балла)
- 4) Ночная спутанность (1 балл)
- 5) Относительная сохранность личности (1 балл)
- 6) Депрессия (1 балл)
- 7) Соматические жалобы (1 балл)
- 8) Несдержанность эмоциональных реакций (1 балл)
- 9) Артериальная гипертензия (в анамнезе или в настоящее время) (1 балл)
- 10) Инсульт в анамнезе (2 балла)
- 11) Другие (соматические) признаки атеросклероза (1 балл)
- 12) Субъективная неврологическая симптоматика (2 балла)
- 13) Объективная неврологическая симптоматика (2 балла)

Интерпретация: Оценка свыше 7 баллов предполагает сосудистую причину когнитивных нарушений, 4 и менее баллов - не подтверждает сосудистую этиологию процесса.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

КРАТКАЯ ШКАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА (Mini-Mental State Examination, M.F.Folstein, S.E.Folstein, P.R.Hugh, 1975)

Таблица Б.1 - Краткая шкала оценки психического статуса

| КОГНИТИВНАЯ СФЕРА | ОЦЕНКА (баллы) |
|--|--|
| 1.Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели) | 0 – 5 |
| 2.Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната) | 0 - 5 |
| 3.Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка | 0 - 3 |
| 4.Концентрация внимания: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз | 0 – 5 |
| 5.Память Припомните 3 слова (см п.3) | 0 – 3 |
| 6.Речь Называние (ручка и часы) Повторите предложение:"Никаких если, и или но" 3-этапная команда: Чтение: "Прочтите и выполните" Напишите предложение Срисуйте рисунок | 0 - 2 0 - 1 0 - 3 0 - 1 0 - 1 0 - 1 |
| Сумма | 0-30 |

ИНСТРУКЦИИ

1. *Ориентировка во времени.* Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставится 4 балла. Дополнительные вопросы могут быть следующие: если больной называет только число спрашивают: "Какого

месяца?", "Какого года?", "Какой день недели?". Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

2.Ориентировка в месте. Задается вопрос: "Где мы находимся?". Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

3.Восприятие. Дается инструкция: "Повторите и постарайтесь запомнить три слова: карандаш, дом, копейка". Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова больным оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил. Однако, оценивается в баллах лишь первое повторение.

4.Концентрация внимания. Просят последовательно вычитать из 100 по 7, так как это описано в 2.1.3.е. Достаточно пяти вычитаний (до результата "65"). Каждая ошибка снижает оценку на один балл.

5.Память. Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п.3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6.Речь. Показывают ручку и спрашивают: "Что это такое?", аналогично - часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл.

Просят больного повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в один балл.

Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в один балл.

Даются три письменных команды; больного просят прочитать их и выполнить. Команды должны быть написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды предусматривает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. При выполнении третьей команды больному дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами, Рисунок Б 1),

который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. За правильное выполнение каждой из команд дается один балл.

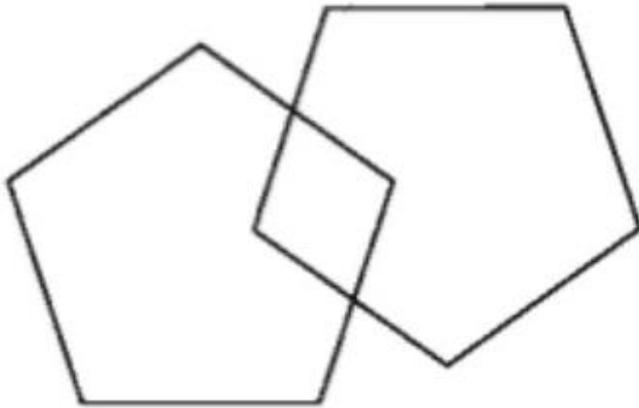


Рисунок Б.1- Образец выполнения рисунка в Краткой шкале оценки психического статуса

ПРИЛОЖЕНИЕ В

ШКАЛА ОЦЕНКИ ЛОБНОЙ ДИСФУНКЦИИ

(Frontal assessment battery, P. Dubois и соавт., 1999)

1. Концептуализация. Пациента спрашивают: "Что общего между яблоком и грушей?" Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение ("Это фрукты"). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: "Что общего между пальто и курткой?" ... "Что общего между столом и стулом?". Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл. Максимальный балл - 3, минимальный - 0.
2. Беглость речи. Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву "с". При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту - 3 балла, от 7 до 9 - 2 балла, от 4 до 6 - 1 балл, менее 4 - 0 баллов.
3. Динамический праксис. Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) - ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) - ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз. При первом предъявлении серии больной только следит за врачом, при втором предъявлении - повторяет движения врача, наконец последующие две серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение трех серий движений - 3 балла, двух серий - 2 балла, одной серии (совместно с врачом) - 1 балл.
4. Простая реакция выбора. Дается инструкция: "Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз". Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение - 3 балла, не более 2 ошибок - 2 балла, много ошибок - 1 балл, персеверативное повторение ритма за врачом - 0 баллов.
5. Усложненная реакция выбора. Дается инструкция: "Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы должны

ударить только один раз." Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п.4.

6. Исследование хватательных рефлексов. Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует ставится 1, в противном случае - 0 баллов.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

ТЕСТ «12 СЛОВ» (МОДИФИКАЦИЯ ТЕСТА ГРОБЕРА-БУШКЕ-ДЮБУА)

(Grober E, Buschke H., 1987)

1. Предъявление материала. Больному дается список из 12 слов, написанных в столбик, и следующая инструкция: «Пожалуйста, прочитайте вслух эти слова и постарайтесь запомнить их; позже я попрошу Вас их назвать» (Таблица Г. 1)

Таблица Г.1 – Иллюстративный материал к тесту на память «12 слов»

| Слово | Семантическая категория |
|----------|-------------------------|
| Диван | Мебель |
| Блюдец | Посуда |
| Тигр | Животное |
| Пиджак | Одежда |
| Клён | Дерево |
| Вертолет | Средство передвижения |
| Яблоко | Фрукт |
| Озеро | Водоем |
| Ладонь | Часть тела |
| Гроза | Природное явление |
| Теннис | Вид спорта |
| Флейта | Музыкальный инструмент |

После того как пациент выполняет данную инструкцию, проводится процедура семантического кодирования слов, которая заключается в следующем. Врач просит найти в списке и назвать слово, относящееся к какой - либо семантической категории. Например, «есть ли среди слов списка название дерева?». Пациент должен найти это слово и повторить его (например, «да есть. Это клен»). Такая процедура проводится для каждого из 12 слов.

2. Непосредственное воспроизведение. После этого список забирается у пациента и исследуется непосредственное воспроизведение: вначале свободное (вопрос: «какие слова были в списке?»), а затем с подсказкой (подсказка: «было еще какое-то дерево» и другие названия соответствующих семантических категорий).

Фиксируется объем свободного непосредственного воспроизведения (количество слов) и общий объем непосредственного воспроизведения (свободное воспроизведение + воспроизведение с подсказкой).

Оценка: за выполнения данного этапа теста оценка ставится в графу «Непосредственное воспроизведение». За каждое правильно воспроизведенное слово дается один балл. Отдельно ставится оценка за воспроизведение без подсказки, воспроизведение с подсказкой, и суммарная оценка за непосредственное воспроизведение. Последняя получается сложением оценки за воспроизведение без подсказки и воспроизведение с подсказкой (максимально – 12 баллов).

3. Интерферирующее задание. Цель интерферирующего задания – отвлечь внимание пациента на достаточный промежуток времени (от 3 до 5 минут). По протоколу исследования в это время проводится «Тест Рисования Часов».

4. Отсроченное воспроизведение. После выполнения интерферирующего задания, пациента просят: *«Теперь давайте вновь вспомним те слова, которые мы с Вами учили»*. Если пациент затрудняется вспомнить какое-либо слово (и только в этом случае), дается подсказка: *«А что было из ... (соответствующая категория)»*.

Оценка: за выполнения данного этапа теста оценка ставится в графу «Отсроченное воспроизведение». За каждое правильно воспроизведенное слово дается один балл. Отдельно ставится оценка за воспроизведение без подсказки, воспроизведение с подсказкой и суммарная оценка за непосредственное воспроизведение. Последняя получается сложением оценки за воспроизведение без подсказки и воспроизведение с подсказкой (максимально – 12 баллов).

Суммарный результат теста получается сложением результата суммарных оценок непосредственного и отсроченного воспроизведения (максимально - 24 балла).

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

ТЕСТ НА БЕГЛОСТЬ РЕЧИ - ВЕРБАЛЬНЫЕ АССОЦИИ (Borkowski J.G., Benton A., Spreen O., 1976)

Тест «Вербальные ассоциации» состоит из двух субтестов: литеральные ассоциации и категориальные ассоциации. Вначале выполняется субтест «литеральные ассоциации».

1. Литеральные ассоциации. Инструкция: «Пожалуйста, закройте глаза и назовите мне все слова, которые Вы знаете, которые начинаются на букву «С». Ваша задача – за одну минуту назвать мне как можно больше слов на «С»». После этого врач включает секундомер и записывает в протокол все слова, которые называет больной. Не допускаются и не засчитываются имена собственные.

Оценка: заносится в графу «Литеральные ассоциации» теста Вербальные Ассоциации и в графу «Литеральные ассоциации» Шкалы Оценки Лобной Дисфункции.

В графе «литеральные ассоциации» теста Вербальные Ассоциации, за каждое корректное слово начисляется один балл; оценка, таким образом, соответствует числу слов на «С», но не более 20 баллов.

2. Категориальные ассоциации. Инструкция: «Теперь вновь с закрытыми глазами называйте мне животных. Слово может начинаться на любую букву, но должно обозначать какое-либо животное. Ваша задача, как и прежде, за одну минуту назвать мне как можно больше слов». Врач включает секундомер и записывает в протокол все слова, которые называет больной.

Оценка: заносится в графу «Категориальные ассоциации» теста Вербальные Ассоциации. Каждое корректное слово оценивается в один балл. Оценка, таким образом, соответствует числу названных животных, но не более 20 баллов.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е.**ТЕСТ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ ЦИФР (ЧАСТЬ А) И
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ ЦИФР И БУКВ (ЧАСТЬ В), TRIAL
MAKING TEST (Reitan, R. (1958))**

На бланке части А (Рисунок Е 1) расположены числа от 1 до 25 в хаотичном порядке. Пациент соединяет линиями числа в прямой последовательности. Правильное выполнение подразумевает отсутствие пересечений линий.

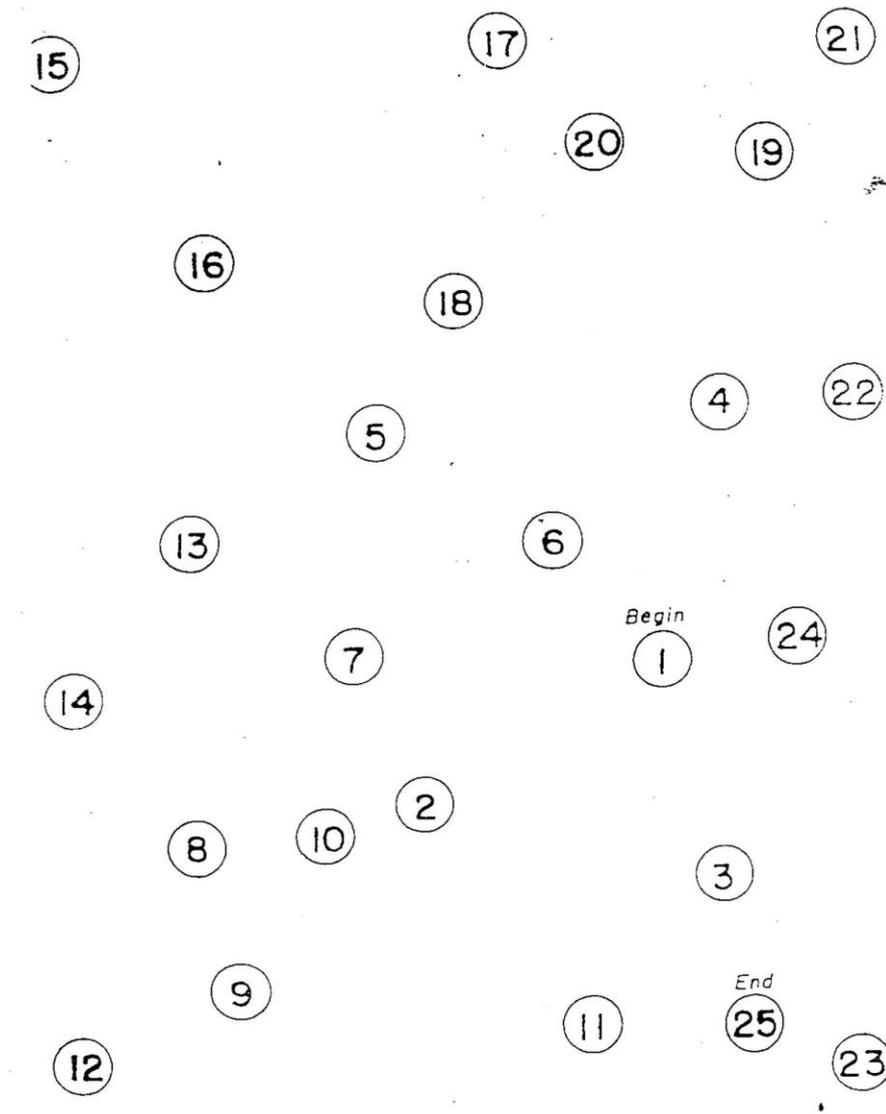


Рисунок Е.1 – Бланк теста соединения цифр (ТМТ Часть А)

На бланке части В (Рисунок Е 2) хаотично расположены числа от 1 до 13 и буквы от А до М. Пациент должен по порядку соединить линиями, чередуя цифры с буквами, при этом числа идут в порядке возрастания и буквы в алфавитном порядке.

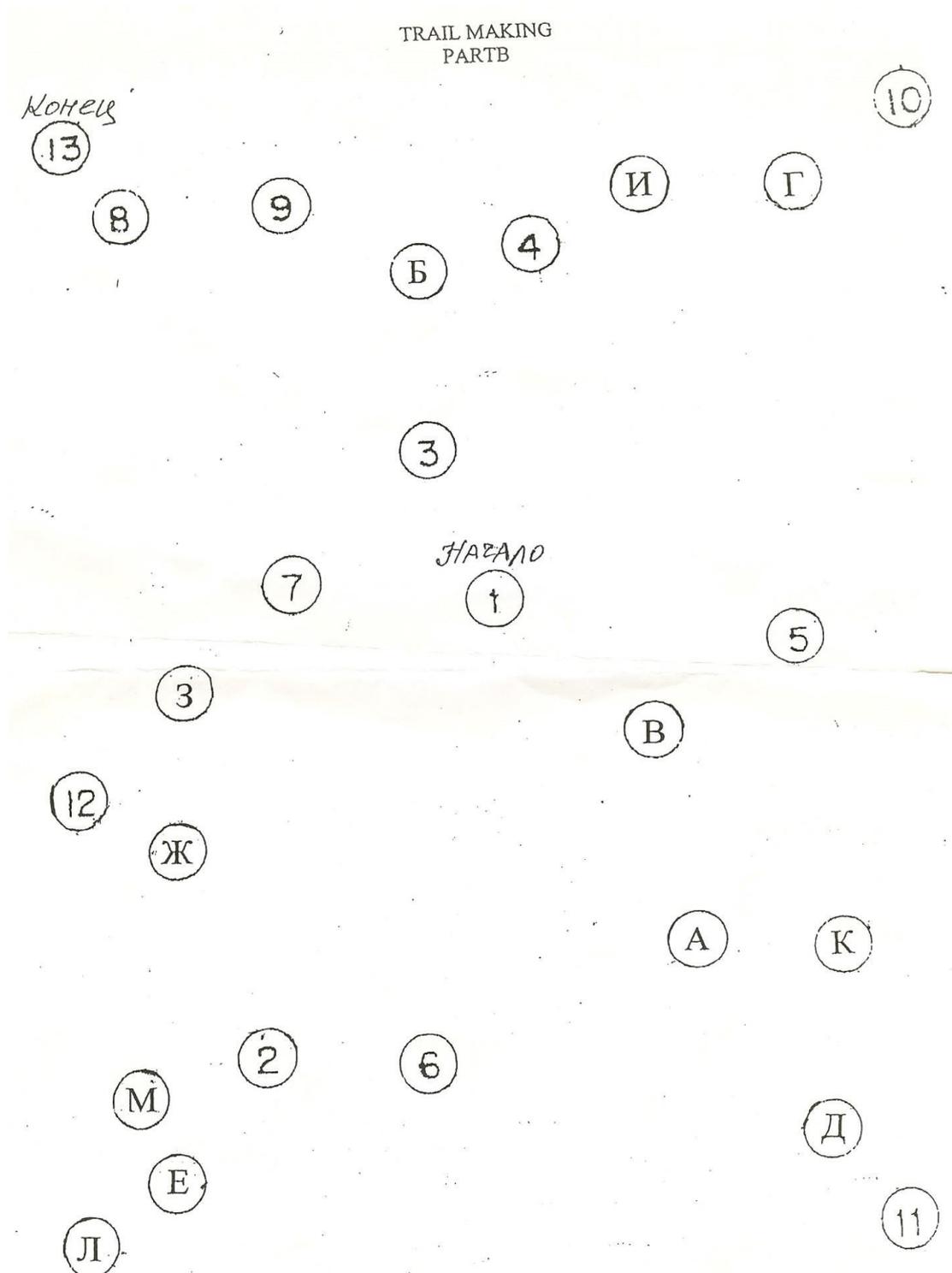


Рисунок Е. 2 - Бланк теста соединения цифр и букв (ТМТ Часть В)

Интерпретация. Результат теста оценивается в секундах, затраченных на выполнение части А, части В. Если при выполнении пациент допускает 3 и более ошибок, тест считается невыполненным. На выполнение теста отводится 300 секунд, если пациент превышает это пороговое значение, тест считается невыполненным. Норма для пациентов среднего и пожилого возраста:
Часть А: норма – 29 сек, Дефицит -более 78 сек, патология – более 90 сек
Часть В: норма – 75 сек, Дефицит -более 273 сек, патология – более 3 минут (Hodges J.R. Cognitive assessment for clinicians. Third edition, Oxford, 2018).

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

ТЕСТ РИСОВАНИЯ ЧАСОВ

(S. Lovenstone, S Gauthier, 2001)

Задание выполняется в промежутке между непосредственным и отсроченным воспроизведением теста «12 слов». Пациенту даётся чистый лист нелинованной бумаги и карандаш. Врач говорит: "Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате, и чтобы стрелки часов показывали без пятнадцати два". Больной самостоятельно должен нарисовать круг, поставить в правильные места все 12 чисел и нарисовать стрелки, указывающие на правильные позиции. Тест оценивается по 10 бальной шкале:

10 баллов - норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время;

9 баллов - незначительные неточности расположения стрелок;

8 баллов - более заметные ошибки в расположении стрелок;

7 баллов - стрелки показывают совершенно неправильное время;

6 баллов - стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком);

5 баллов - неправильное расположение чисел на циферблате: они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки) или расстояние между числами неодинаковое;

4 балла - утрачена целостность часов, часть чисел отсутствуют или расположена вне круга;

3 балла - числа и циферблат более не связаны друг с другом;

2 балла - деятельность больного показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно;

1 балл - больной не делает попыток выполнить инструкцию.

ПРИЛОЖЕНИЕ И**БОСТОНСКИЙ ТЕСТ НАЗЫВАНИЯ**
(Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S., 1983)

Для проведения этого теста необходимо иметь 40 стандартных карточек с изображениями предметов [165]. Карточки последовательно предъявляются, просим пациента назвать нарисованный предмет (Рисунок Д.1).

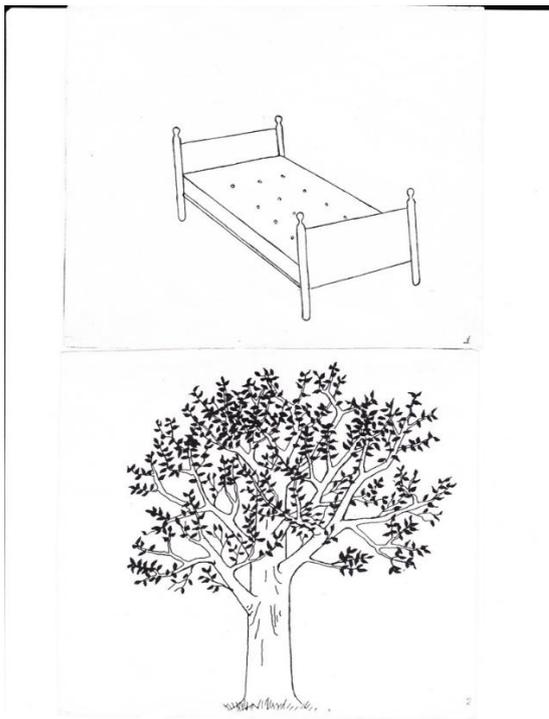


Рисунок Д. 1 – Иллюстративный материал к Бостонскому тесту называния

Если пациент не узнает предмет (и только в этом случае), ему дается категориальная подсказка (например, «это музыкальный инструмент»). Если пациент узнает предмет, но не может правильно его назвать (и только в этом случае), дается звуковая подсказка (первый слог слова).

Оценка: о результатах теста судят по числу самостоятельно найденных правильных ответов, числу семантических подсказок, числу правильных ответов после семантической подсказки, числу фонематических подсказок и числу правильных ответов после фонематической подсказки (пять параметров).

ПРИЛОЖЕНИЕ К

ТЕСТ ПОВТОРЕНИЯ ЦИФР В ПРЯМОМ И ОБРАТНОМ ПОРЯДКЕ

(DIGIT SPAN, Wechsler D., 1944)

Тест включает два субтеста: повторение цифр в прямом порядке и повторение цифр в обратном порядке.

1. Повторение цифр в прямом порядке. Просим больного повторять в прямом порядке за врачом ряды цифр. Самый короткий содержит две цифры, самый длинный – 9 цифр. Дается две попытки для ряда одной длины.

Оценка: Оценка соответствует количеству цифр в самом длинном ряду, который смог повторить пациент. Таким образом, оценка данного субтеста может варьировать от 0 до 9 баллов.

2. Повторение цифр в обратном порядке. Просим больного повторять в обратном порядке за врачом ряды цифр. Самый короткий ряд содержит две цифры, самый длинный – 8 цифр. Дается две попытки для ряда одной длины.

Оценка: Оценка соответствует количеству цифр в самом длинном ряду, который смог повторить пациент. Таким образом, оценка может варьировать от 0 до 8 баллов.

Так же при оценке отмечается общий балл за выполнение обоих субтестов: Количество цифр, правильно повторенное в прямом порядке + Количество цифр, правильно повторенное в обратном порядке = Общее количество цифр [320].

Бланк проведения теста приведен в Таблице К 1.

Таблица К. 1 - Бланк к тесту Повторения цифр в прямом и обратном порядке

| ВПЕРЕД | Балл-вперед | Балл-назад | НАЗАД |
|-----------|-------------|------------|----------|
| 582 | | | 24 |
| 694 | | | 58 |
| 6439 | | | 629 |
| 7284 | | | 415 |
| 42731 | | | 3279 |
| 75836 | | | 4968 |
| 619473 | | | 15286 |
| 392487 | | | 61843 |
| 5917428 | | | 539418 |
| 4179386 | | | 724856 |
| 58192647 | | | 8129395 |
| 38295174 | | | 7281965 |
| 275362581 | | | 94376258 |
| 713942568 | | | 47391982 |
| Об. балл | | | |

ПРИЛОЖЕНИЕ Л**ОПРОСНИК БЭКА (Beck AT (1972))**

Этот опросник состоит из 21 группы утверждений. Прочтите внимательно каждую группу и обведите кружком номер (0,1,2,3) утверждения, наилучшим образом отражающего ваше самочувствие в течение последней недели, включая сегодняшний день. Если подходящими Вам кажутся несколько утверждений в группе, обведите каждое из них. Убедитесь, что Вы прочитали все утверждения в каждой группе, прежде чем сделать выбор.

1. 0. Я не чувствую себя расстроенным, печальным
 1. Я расстроен.
 2. Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.
 3. Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.
2. 0. Я не тревожусь о своем будущем
 1. Я чувствую, что озадачен будущим
 2. Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем
 3. Мое будущее безнадежно, и ничего не может измениться к лучшему
3. 0. Я не чувствую себя неудачником
 1. Я чувствую, что потерпел больше неудач, чем другие люди
 2. Когда я оглядываюсь на мою жизнь, я вижу в ней очень много неудач
 3. Я чувствую, что как личность, я полный неудачник
4. 0. Я получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше
 1. Я не получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше
 2. Я больше не получаю удовлетворения ни от чего
 3. Я полностью не удовлетворен жизнью и мне все надоело
5. 0. Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.
 1. Достаточно часто я чувствую себя виноватым
 2. Большую часть времени я чувствую себя виноватым
 3. Я полностью испытываю чувство вины

6. 0. Я не чувствую, что могу быть наказан за что-либо
 1. Я чувствую, что могу быть наказан
 2. Я ожидаю, что могу быть наказан
 3. Я чувствую себя уже наказанным
7. 0. Я не разочаровался в себе
 1. Я разочаровался в себе
 2. Я себе противен
 3. Я ненавижу себя
8. 0. Я знаю, что я не хуже других
 1. Я критикую себя за ошибки и слабости
 2. Я все время обвиняю себя за свои проступки
 3. Я виню себя во всем плохом, что происходит
9. 0. Я никогда не думал покончить с собой
 1. Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять
 2. Я хотел бы покончить с собой
 3. Я бы убил себя, если бы представился случай
10. 0. Я плачу не больше, чем обычно
 1. Сейчас я плачу чаще, чем раньше
 2. Теперь я все время плачу
 4. Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется
11. 0. Сейчас я раздражителен не больше чем обычно
 1. Я более легко раздражаюсь, чем раньше
 2. Теперь я постоянно чувствую, что раздражен
 3. Я стал равнодушен к вещам, которые раньше меня раздражали
12. 0. Я не утратил интереса к другим людям
 1. Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше
 2. Я почти потерял интерес к другим людям
 3. Я полностью утратил интерес к другим людям
13. 0. Я также легко принимаю решения, как и раньше
 1. Я чаще чем раньше откладываю принятие решения

2. Мне трудно принимать решение, чем раньше
 3. Я больше не могу принимать решения
- 14.0. Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно
1. Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным
 2. Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным
 3. Я знаю, что выгляжу безобразно
- 15.0. Я могу работать также хорошо, как и раньше
1. Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать что-нибудь делать
 2. Я с трудом заставляю сделать себя что-либо
 3. Я совсем не могу выполнять никакую работу
- 16.0. Я сплю так же хорошо, как и раньше
1. Сейчас я сплю хуже, чем раньше
 2. Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше обычного и мне трудно заснуть опять
 3. Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть
- 17.0. Я устаю не больше, чем обычно
1. Теперь я устаю быстрее, чем раньше
 2. Я устаю почти от всего, что я делаю
 3. Я не могу ничего делать из-за усталости
- 18.0. Мой аппетит не хуже, чем обычно
1. Мой аппетит стал хуже, чем раньше
 2. Мой аппетит теперь значительно хуже
 3. У меня вообще больше нет аппетита
- 19.0. В последнее время я не похудел, и потеря в весе была незначительной
1. Я потерял более 3-х кг(в последнее время)
 2. Я потерял более 5-ти кг
 3. Я потерял более 7-кг

Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше (отметить крестиком)
 да _____ нет _____

20.0. В последнее время я не заметил изменения своего интереса к сексу

1. Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше
2. Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше
3. Я полностью утратил сексуальный интерес

21.0. Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно

1. Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие как: боли, расстройства желудка, запоры и др.
2. Я очень обеспокоен своим физическим состоянием и мне трудно думать о чем-нибудь другом
3. Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.

Интерпретация по общему количеству баллов:

10-15б-мягкая степень

20-29 б-умеренно-сильная степень

16-19б-мягкая-умеренная степень

30-63б-сильная степень.

ПРИЛОЖЕНИЕ М

ТЕСТ СПИЛБЕРГЕРА

(State-Trait Anxiety Inventory, - STAI (Spielberger C.D., 1964) [288])

Ответьте на вопросы. На каждый имеется четыре типа ответа. Пометьте знаком (+). Там, где вы считаете необходимо, в зависимости от того, как Вы себя чувствуете в данный момент (Таблица М.1).

Таблица М.1 - Оценка реактивной тревожности по тесту Спилбергера

| ВОПРОСЫ | Вовсе Нет (1) | Пожал уй Так (2) | Верно (3) | Совер шенно верно (4) | Баллы |
|---|---------------------|---------------------------|--------------|--------------------------------|-------|
| 1. Я спокоен | | | | | О |
| 2. Мне ничто не угрожает | | | | | О |
| 3. Я нахожусь в напряжении | | | | | П |
| 4. Я испытываю сожаление | | | | | П |
| 5. Я чувствую себя свободно | | | | | О |
| 6. Я расстроен | | | | | П |
| 7. Меня волнуют возможные неудачи | | | | | П |
| 8. Я чувствую себя отдохнувшим | | | | | О |
| 9. Я встревожен | | | | | П |
| 10. Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения | | | | | О |
| 11. Я уверен в себе | | | | | О |
| 12. Я нервничаю | | | | | П |
| 13. Я не нахожу себе места | | | | | П |
| 14. Я взвинчен | | | | | П |
| 15. Я не чувствую скованности, напряженности | | | | | О |
| 16. Я доволен | | | | | О |
| 17. Я озабочен | | | | | П |
| 18. Я слишком возбужден и мне не по себе | | | | | П |
| 19. Мне радостно | | | | | О |
| 20. Мне приятно | | | | | О |
| Примечание О - обратный подсчет (4-3-2-1 балл), П-прямой подсчет (1-2-3-4 балла) | | | | | |

Поставьте знак (+) в соответствующую графу в зависимости от того, Как вы себя чувствуете обычно (Таблица М2).

Таблица М. 2 - Оценка личностной тревожности по тесту Спилбергера

| ВОПРОСЫ | Почти никог да (1) | Иног да (2) | Час то (3) | Поч ти Все гда (4) | Бал лы |
|---|-----------------------------|-------------------|------------------|--------------------------------|-----------|
| 21. Я испытываю удовольствие | | | | | О |
| 22. Я обычно быстро устаю | | | | | П |
| 23. Я легко могу заплакать | | | | | П |
| 24. Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие | | | | | П |
| 25. Обычно я чувствую себя бодрым | | | | | О |
| 26. Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения | | | | | П |
| 27. Я спокоен, хладнокровен и собран | | | | | О |
| 28. Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня | | | | | П |
| 29. Я слишком переживаю из-за пустяков | | | | | П |
| 30. Я вполне счастлив | | | | | О |
| 31. Я принимаю все близко к сердцу | | | | | П |
| 32. Мне не хватает уверенности в себе | | | | | П |
| 33. Обычно я чувствую себя в безопасности | | | | | О |
| 34. Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей | | | | | П |
| 35. У меня бывает хандра | | | | | П |
| 36. Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня | | | | | П |
| 37. Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть | | | | | П |
| 38. Я уравновешенный человек | | | | | О |
| 39. Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах | | | | | П |
| Примечание О - обратный подсчет (4-3-2-1 балл), П-прямой подсчет (1-2-3-4 балла) | | | | | |

Оценка: <30 баллов - низкая тревожность, 31-45 балл - средняя тревожность, >46 баллов - высокая тревожность [288].

ПРИЛОЖЕНИЕ Н**ОПРОСНИК САМООЦЕНКИ ПАМЯТИ MCNAIR И KAHN**

(MCNAIR D.M., KAHN R.J. 1983)

Ответьте на следующие 24 вопроса. Каждый ответ оцените по пятибалльной шкале:

0 баллов – никогда

1 балл – редко

2 балла – иногда

3 балла – часто

4 балла – очень часто.

Вопросы:

Я забываю номера телефонов

Я забываю, что и куда положил

Оторвавшись от книги, не могу найти место, которое читал

Мне нужно составить список дел, чтобы ничего не забыть

Я забываю о назначенных встречах

Я забываю, что планировал сделать по дороге домой

Я забываю имена старых знакомых

Мне трудно сосредоточиться

Мне трудно пересказать содержание телепередачи

Я не узнаю знакомых людей

Мне трудно вникнуть в смысл того, что говорят окружающие

Я быстро забываю имена людей, с которыми знакомлюсь

Я забываю, какой сегодня день недели

Когда кто-то говорит, я не могу сосредоточиться

Я перепроверяю, закрыл ли дверь и выключил ли плиту

Я пишу с ошибками

Я легко отвлекаюсь

Перед новым делом меня нужно проинструктировать несколько раз

Мне трудно сосредоточиться, когда я читаю

Я тут же забываю, что мне сказали

Мне трудно принять решение

Я всё делаю очень медленно

Моя голова бывает пустой

Я забываю, какое сегодня число

Наличие когнитивных нарушений следует предполагать при сумме баллов выше

42.

ПРИЛОЖЕНИЕ П

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗРИТЕЛЬНОЙ ПАМЯТИ ПО МЕТОДИКЕ БЕНТОНА

(Benton A.L., 1945)

Пациенту предъявляется для запоминания 15 карточек (Рисунок П1) с абстрактными геометрическими фигурами [62]. Каждая карта предъявляется в течение 10 секунд, после чего убирается, а исследуемый выбирает её точную копию из предложенных ему 4 вариантов

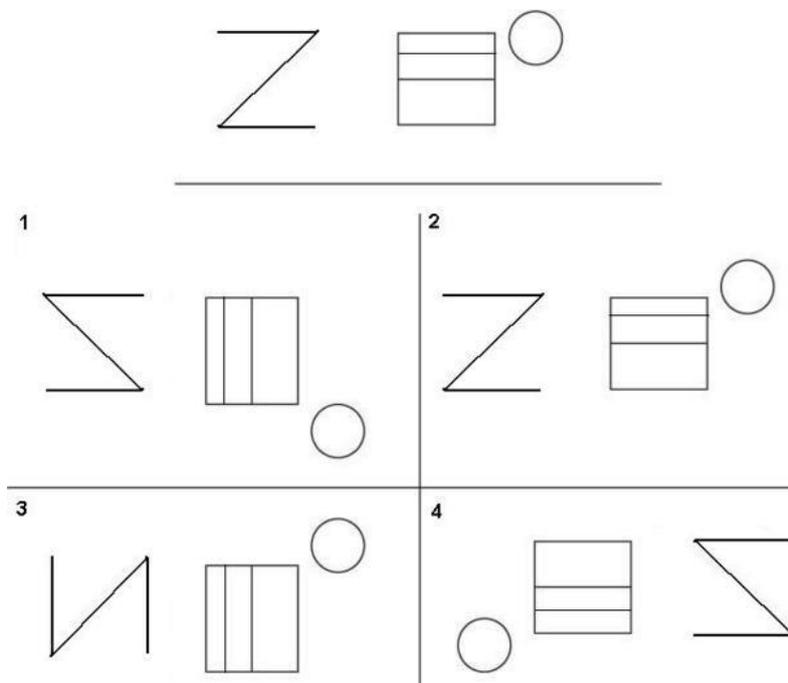


Рисунок П. 1 – Иллюстративный материал к тесту Бентона

В верхней части карты изображено предъявленное испытуемому изображение, а ниже – 4 варианта, один из которых испытуемый должен выбрать как максимально соответствующий предъявленному изображению.

Оценка: оценивается количество правильных ответов (максимум 15).

ПРИЛОЖЕНИЕ Р

ТЕСТ СИМВОЛЬНО-ЦИФРОВОГО КОДИРОВАНИЯ

(SYMBOL-DIGIT TEST, Wechsler, D., 1944)

Пациенту предъявляется карта (Рисунок Р.1).

KEY

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (| - | Г | Г | Г | > | + |) | ÷ |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (| Г | - | (| Г | > | - | Г | (| > | - | (| > | (| - |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Г | > | (| - | Г | > | Г | (| - | > | ÷ | Г | Г |) |
| | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Г | Г | + |) | (| Г | + | Г |) | Г | - | ÷ | Г | Г | + |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - | Г | Г | (| > | Г | (| Г | > | + | ÷ |) | Г | > | Г |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ÷ | Г |) | Г | > | + | Г | Г | - | Г | + | ÷ | - |) | (|
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| > | ÷ | + | - | Г | > | Г | ÷ | (| + | - | Г | > |) | Г |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - |) | + | ÷ | Г | + |) | Г | (| ÷ | - | (| Г | Г | > |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Г | - | (| > | Г | - | (| > | ÷ | + | Г | Г | Г |) | ÷ |
| | | | | | | | | | | | | | | |

Рисунок Р. 1 – Иллюстративный материал к тесту символично-цифрового кодирования

Символьно-цифровой тест включает набор цифр от 1 до 9, каждая из которых ассоциирована с определенным символом. Пациенту дается задание заполнить пустой бланк цифрами, которым соответствует определенный символ. Балльной оценкой является общее число правильно внесенных цифр в соответствии с символами в течение 90 секунд. Норма – более 41 правильного ответа.

ПРИЛОЖЕНИЕ С

ТЕСТ МЮНСТЕРБЕРГА.

(Мюрнстерберг Г., Основы психотехники. Москва., 1924 г. С.109 — 110).

Инструкция. Пациенту предлагается буквенный текст (Рисунок С.1).

БСОЛНЦЕВТРГЩОЦРАЙОНЗГУЧНОВОСТЬХЭЫГЧЯФАКТУЕКЭКЗАМЕНТРОЧ
 ЯГШГЦКПРОКУРОРГУРСТАБЮЕТЕОРИЯЕНТСДЖЭБЪАМХОККЕЙТРСИЦЫ
 ФЦУЙГЗХТЕЛЕВИЗОРСОЛДЖЩЗХЮЭЛГЩЬБАПАМЯТЬШОГХЕЮЖПЖДРГЩ
 ХЭНЗДВОСПРИЯТИЕЙЦУКЕНГШЩЗХЪВАФЫАПРОЛДБЛЮБОВЬАВФЫРПЛ
 ОСЛДСПЕКТАКЛЯЧСМИТЬБЮЖЮЕРАДОСТЬВУФЦПЭЖДЛОРПКНАРОДШ
 ЛДЖЪХЭШЩГИЕНАКУЫФЙШРЕПОРТАЖЭЖДОРЛАФЫВЮЕФЬБЪКОНКУРС
 ЙФЯЧЫЦУВСКАПРЛИЧНОСТЬЗХЖЭБЕЮДШЩГЛОДЖЭПРПЛАВАНИЕДТЛЖ
 ЭЗБЪТРДЩШЖНПРКЫВКОМЕДИЯШЛДКЦУЙФОТЧАЯНИЕЙФОЯЧВТЛДЖЭ
 ХЪФТАСЕНЛАБОРАТОРИЯГЩДЩНРУЦТРГШЩТЛРОСНОВАНИЕЗЩДЭРКЭ
 НТАОПРУКГВСМТРПСИХИАТРИЯБПМСТЧЬЙСМТЗАЦЭЪАГНТЭХТ

Рисунок С. 1 - Буквенный текст к тесту Мюнстерберга

Среди буквенного текста имеются слова (ключ – Рисунок С. 2).

БСОЛНЦЕВТРГЩОЦРАЙОНЗГУЧНОВОСТЬХЭЫГЧЯФАКТУЕКЭКЗАМЕНТРОЧ
ЯГШГЦКПРОКУРОРГУРСТАБЮЕТЕОРИЯЕНТСДЖЭБЪАМХОККЕЙТРСИЦЫ
ФЦУЙГЗХТЕЛЕВИЗОРСОЛДЖЩЗХЮЭЛГЩЬБАПАМЯТЬШОГХЕЮЖПЖДРГЩ
ХЭНЗДВОСПРИЯТИЕЙЦУКЕНГШЩЗХЪВАФЫАПРОЛДБЛЮБОВЬАВФЫРПЛ
ОСЛДСПЕКТАКЛЯЧСМИТЬБЮЖЮЕРАДОСТЬВУФЦПЭЖДЛОРПКНАРОДШ
ЛДЖЪХЭШЩГИЕНАКУЫФЙШРЕПОРТАЖЭЖДОРЛАФЫВЮЕФЬБЪКОНКУРС
ЙФЯЧЫЦУВСКАПРЛИЧНОСТЬЗХЖЭБЕЮДШЩГЛОДЖЭПРПЛАВАНИЕДТЛЖ
ЭЗБЪТРДЩШЖНПРКЫВКОМЕДИЯШЛДКЦУЙФОТЧАЯНИЕЙФОЯЧВТЛДЖЭ
ХЪФТАСЕНЛАБОРАТОРИЯГЩДЩНРУЦТРГШЩТЛРОСНОВАНИЕЗЩДЭРКЭ
НТАОПРУКГВСМТРПСИХИАТРИЯБПМСТЧЬЙСМТЗАЦЭЪАГНТЭХТ

Рисунок С. 2 - Ключ к тесту Мюнстерберга

Пациенту ставится задача - как можно быстрее считывая текст, подчеркнуть эти слова. Время выполнения задания - 2 минуты. В тексте содержится 25 слов.

Оценивается количество выделенных слов и количество ошибок (пропущенные и неправильно выделенные слова). Норма – 24-25 слов.

ПРИЛОЖЕНИЕ Т

РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

На основании нашего исследования предложены следующие референсные значения нейропсихологических тестов (Таблица Р.1).

Таблица Р.1 - Референсные значения нейропсихологических тестов

| Нейропсихологические тесты | Контрольные значения | 1,5 σ | Референсное значение |
|---|----------------------|--------------|----------------------|
| Литеральные ассоциации, количество слов | 15,75±2,88 | 4,32 | 12 слов |
| Категориальные ассоциации, количество слов | 17,01±3,00 | 4,50 | 12 слов |
| Тест соединения цифр, ТМТ часть А, сек | 47,54±9,85 | 15 | 62 сек |
| Тест соединения цифр и букв, ТМТ часть В, сек | 132,34±28,17 | 42 | 175 сек |
| Тест Бентона, количество правильных ответов | 12,89±1,76 | 2,6 | 10 |
| Тест повторения цифр в прямом и обратном порядке (общее количество) | 14,54±1,85 | 2,8 | 11,7 (12) |

Интерпретация: Если пациент при тестировании называет менее 12 слов при выполнении теста на вербальные ассоциации, дает 10 и менее правильных ответов в тесте Бентона, менее 12 баллов в тесте повторения цифр в прямом и обратном порядке, затрачивает на выполнение теста соединения цифр более 62 сек, теста соединения цифр и букв более 175 сек – это значит, что отклонения от нормальных значений превышают 1,5 σ – что соответствует Умеренному когнитивному расстройству.

ПРИЛОЖЕНИЕ У

Нами предложены следующие рекомендации по когнитивному тренингу для пациентов с когнитивными жалобами.

Рекомендации по когнитивному тренингу:

- Ежедневно читать вслух не менее 30 минут литературные произведения.
- Вести большой календарь, в котором есть место для записи напоминаний, блокнот для записи сообщений и тд.
- Завести дневник, в котором вы описываете все события, прошедшие за день, и составляете план на следующий день. Лучшая тренировка памяти – вспомнить весь прожитый день в мельчайших подробностях.
- Собирать пазлы, собирание моделей из деталей не менее 30 минут в день.
- Раскрашивание картин по номерам, алмазная мозаика.
- Играйте в развивающие и настольные игры. Подойдут как одиночные (кроссворды, сканворды), так и командные настольные игры.
- Занятия математикой (пособие Рюта Кавашими, пособия для подготовки к школе Петерсона).
- Начните изучать новый язык.
- Игра на музыкальном инструменте, в шахматы, шашки, домино.
- Хобби, требующие концентрации и специфических навыков мелкой моторики (вязание, вышивание, конструирование лего).
- Ежедневные пешие прогулки (не менее 10 тысяч шагов) - рекомендуется выбирать дороги, стимулирующие органы чувств различными способами – искать пряные травы или яркие растения, обращать внимание на движение людей и транспорта, смотреть на собак, гуляющих в парке, и на детей, играющих на детских площадках.
- Если вы правша, время от времени выполняйте привычные вам ритуалы, левой рукой, и наоборот. Например, почистите другой рукой зубы или используйте этот прием во время завтрака или обеда.

- Еще одно полезное упражнение – принимать душ или выполнять другие обычные действия с закрытыми глазами.
- Добираясь до аптеки, магазина и других привычных мест регулярно меняйте маршрут.
- Попробуйте время от времени смотреть фильмы без звукового сопровождения, при этом попытайтесь понять, о чем идет речь по жестам актеров и их движениям.
- Следить за тем, чтобы у всех необходимых вещей: ключей, очков, кошелька, телефона и тд, было постоянное место.
- Рекомендуется повесить на видном месте записку, на которой ясно записаны важные номера телефонов родственников, , поликлиники, врача и других важных людей.
- Развесить в соответствующих местах записки, напоминающие о критически важных действиях, например: «проверить, что газ выключен», «проверить, что дверь заперта», «проверить, что вода выключена».
- Разведение дома растений в горшках — это создаст возможность совершать такие приятные действия, как полив растений и чистка сухих листьев; рекомендуется выбирать растения с яркими цветами или растения с цветными листьями и ароматные пряные травы.
- Прослушивание музыки – Особенно вызывают положительные эмоции песни молодости. Тем, кто любит классическую музыку, рекомендуется Моцарт, Чайковский. Хорошо записать подборки, сделать плейлисты.
- Творческие занятия. Хорошо пробовать рисовать, раскрашивать, что-то лепить или делать поделки из бумаги.
- Просмотры семейных фотоальбомов, постараться вспомнить события или обстоятельства, связанные с той или иной фотографией

Примеры упражнений:

- Попробуйте запомнить длинный ряд не связанных между собой букв или цифр. Постепенно увеличивайте количество символов.
- Техника зеркального письма двумя руками в разные стороны. Поначалу можно выводить простые геометрические фигуры. Поэкспериментируйте с техниками зеркального рисования и письма, когда при нанесении рисунка или определенного шрифта используются сразу две руки.
- Полезно тренировать внимание с помощью старых добрых задач на поиск отличий на двух картинках (Рисунок У. 1).

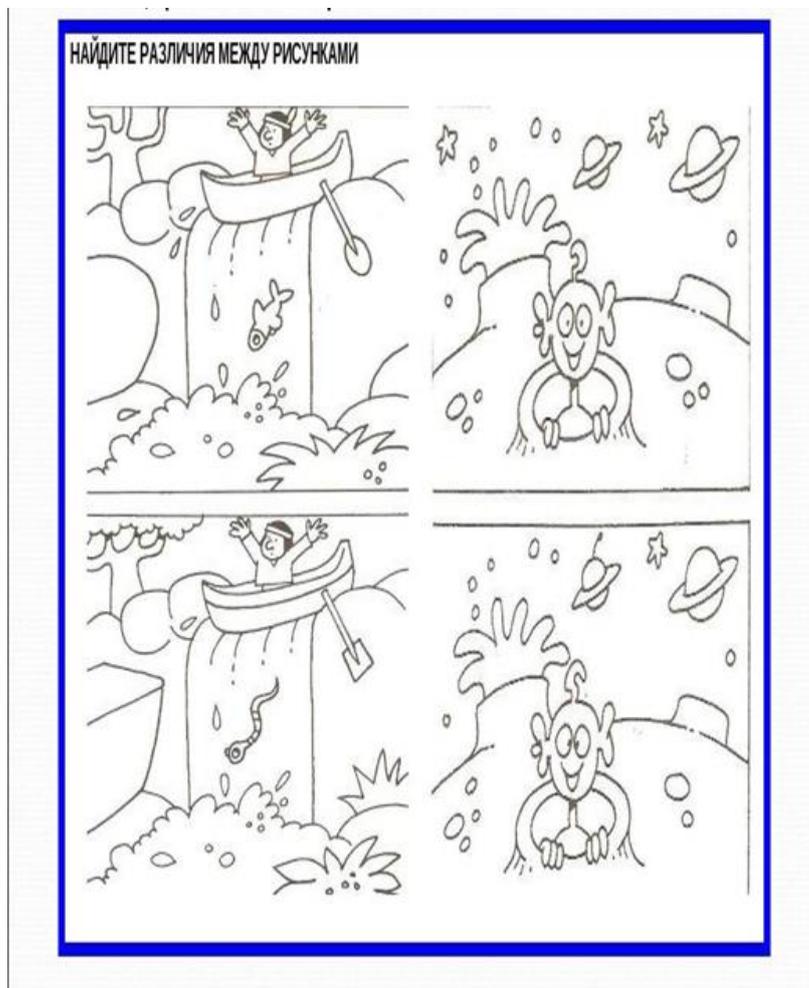


Рисунок У.1 – Пример задания на поиск отличий на двух картинках

Задание на поиск слов (Рисунок У. 2)

Найди слова

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| М | Ъ | Л | К | А | Т | А | Т | Ь | С | Я | Д | И | К | Ш |
| Щ | Х | Ч | С | Я | А | А | Ъ | Ф | Щ | М | Ж | О | А | Ч |
| Г | Ь | Е | Ю | К | Ь | Л | М | А | Ш | И | М | Ъ | С | Ч |
| Х | Л | Н | М | Э | М | Л | Е | Ж | А | Т | Ь | Э | Й | |
| Б | Ч | Ц | И | Ж | Ц | Б | К | Т | Ж | Й | Ю | В | Х | К |
| Л | Ы | Ж | И | В | О | У | П | Л | Ё | Ж | Б | Т | Х | Н |
| К | О | Н | Ь | К | И | П | Г | Ь | Н | М | Э | Е | Д | Ё |
| М | Ь | З | Ч | Н | Н | А | С | Т | У | П | И | Т | Ь | О |
| Б | Л | Р | Ч | Ч | У | Ё | К | Г | Т | С | К | У | Е | А |
| В | Ф | Д | Э | Г | Р | Ы | И | Х | Б | Х | Р | И | М | Ю |
| Ш | О | К | И | Ё | В | Ъ | М | Н | А | Я | А | К | У | Е |
| С | П | Р | Я | Т | А | Т | Ь | С | Я | Л | Х | Ы | Р | У |
| Э | Б | Н | Ё | Ч | П | Ь | З | Щ | И | Ж | С | Ч | Т | Ь |
| Э | Ф | Ч | Й | Д | Е | Р | Е | В | Ь | Я | Г | Ш | Й | Г |
| Г | Э | И | П | Т | Г | А | Ё | Б | В | Ф | Ж | Щ | Е | Г |

Список слов:

- | | | |
|--------------|---------------|-----------|
| 1. НАСТУПИТЬ | 4. СПРЯТАТЬСЯ | 7. КОНЬКИ |
| 2. ЛЕЖАТЬ | 5. КАТАТЬСЯ | |
| 3. ДЕРЕВЬЯ | 6. ЛЫЖИ | |

Рисунок У. 2 – Пример задания на поиск слов

Задание Таблица Шульте – найдите все цифры по порядку от 1 до 25 (лучше проговаривать вслух), нужно заметить время, за которое вы это сделаете (Рисунок У. 3)

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 4 | 18 | 24 | 5 | 22 |
| 25 | 20 | 9 | 17 | 11 |
| 6 | 1 | 3 | 15 | 19 |
| 12 | 10 | 21 | 13 | 2 |
| 14 | 23 | 16 | 7 | 8 |

Рисунок У. 3 - Таблица Шульте

В последующем можно находить цифры в порядке убывания или брать усложненные варианты таблиц (Рисунок У. 4).

| | | | | | | |
|-----|------|------|-------|-------|----|-----|
| 4 | 18 | 8 | XI | 25 | 12 | XIX |
| IV | 23 | I | 15 | IX | 3 | XIV |
| XX | 13 | XXII | VI | XVII | 17 | 5 |
| X | XXIV | 9 | XXIII | 1 | II | 21 |
| 14 | XIII | III | 19 | XXI | V | 11 |
| XVI | 20 | 2 | XV | XVIII | 16 | XII |
| 24 | 6 | VII | 10 | VIII | 7 | 22 |

Рисунок У. 4 – Усложненный вариант таблицы Шульте