

*На правах рукописи*



Коберская Надежда Николаевна

**Доумеренное когнитивное снижение**

3.1.24. Неврология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

**Яхно Николай Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Соловьева Элла Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра неврологии, заведующий кафедрой

**Васенина Елена Евгеньевна** - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, доцент кафедры

**Федотова Екатерина Юрьевна** - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 5 неврологическое отделение с молекулярно-генетической лабораторией, заведующий отделением

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» ноября 2024 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А. Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСУ 208.001.24  
доктор медицинских наук, доцент

  
**Романов Дмитрий Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

### 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. [2001]. Критерии УКР, разработанные R. Petersen и соавт., были направлены в первую очередь на выявление додементной стадии болезни Альцгеймера (БА) [Jack S. R., 2020]. 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 [F. Portet, 2006]. Последующее изучение додементных когнитивных нарушений позволило выделить стадию, предшествующую УКР - легкое когнитивное снижение [Яхно Н.Н., 2006; Локшина А. Б., Захаров В. В., 2006] – 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 [Jessen, F. et al. 2010]. В зарубежной литературе принято обозначение доумеренных когнитивных расстройств как premild cognitive impairment, введенное B. Reisberg и соавт. в 2008 г. или же СКС (англ. subjective cognitive decline), под которым понимаются доумеренное когнитивное снижение [M. Eckerström, 2017; F. Jessen, 2014; M.D. Mendonça, 2016].

Современные исследования показывают, что существуют вопросы, связанные с изучением начальных форм когнитивного дефицита - доумеренного когнитивного снижения (ДУКС), что требует дальнейшей разработки [M. Eckerström, 2017; F. Jessen, 2014; M.D. Mendonça, 2016; Neto, A. S., 2010].

### 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 [M. Eckerström, 2017; F. Jessen, 2014; M.D. Mendonça, 2016; Neto, A. S., 2010; B. Reisberg, 2016]. Подобные исследования в отечественной литературе либо отсутствуют, либо касаются УКР - отдельного вида додементных когнитивных расстройств, как правило, изучавшихся в ограниченных выборках [В.В. Захаров, 2013; О.С.Левин, 2006; А.Б. Локшина, В.В. Захаров, 2006; Н.Н. Яхно, 2006]. 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 [Захаров В. В., Яхно Н. Н., 2005; Захаров В.В., 2013; Яхно Н.Н. и соавт., 2012; Hurt CS. et al., 2012; Hessen E. et al., 2017; Jessen, F. et al., 2020]. 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 [Reisberg B. et al., 2016; Jessen F. et al., 2014]. 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. 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 [V. V. Zakharov et al., 2017]. 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**

Цель: Разработка оптимальных подходов к диагностике нарастания когнитивного дефицита и ведения пациентов на основе изучения клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных характеристик доумеренного когнитивного снижения.

Задачи:

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). 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 доумеренного 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 символьно-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 клинично-anamnestические, 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. 2019 г.)

### **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 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.

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 дуплексного 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Обследование больных осуществлялось в период с 2006 по 2022 г. амбулаторно и в стационаре клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Исследование состояло из 2-х частей. Первая часть включала ретроспективную часть - анализ данных пациентов, отвечающих критериям клинического диагноза ДУКС, обратившихся на специализированный прием с 2006 года по 2018г. – временной интервал 12 лет; и проспективную часть - осмотр пациентов, отвечающих критериям ДУКС, обратившихся за амбулаторной помощью (с 2018 по 2022 год) – временной интервал 5 лет. Вторая часть исследования частично проводилась в структуре научного гранта 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» совместно с сотрудниками ФГБУН Центра информационных технологий в проектировании РАН.

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. Группу сравнения составили 104 человека (33 мужчин и 71 женщины, средний возраст  $64,23 \pm 8,14$  года), не предъявлявших жалоб на нарушение когнитивных функций, не имевших текущих соматических, неврологических и психических заболеваний. На основании жалоб и данных 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. В группу ЛКС включались пациенты, которые активно предъявляли жалобы на нарушение памяти, а при клинико-психологическом исследовании имели отклонения от нормы в отдельных нейропсихологических тестах, не достигающие стадии УКР и соответствовали критериям ЛКС. Нейропсихологическое исследование включало следующие опросники и шкалы:

- Шкала Хачинского [Hachinski et al., 1975]
- Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), (англ. Mini-Mental State Examination) [M. Folstein et al., 1975]
- Шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД) (англ. Frontal Assessment Battery) [B. Dubois et al., 1999]
- Тест на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения,
- Исследование литеральных и категориальных ассоциаций
- Тест последовательного соединения цифр (часть А) и цифр и букв (часть В) [Reitan, R. M., 1958]
- Тест рисования часов [S. Lovenstone, S. Gauthier, 2001]
- Тест повторения цифр в прямом и обратном порядке [Wechsler D.A., 1945]
- Опросник оценки депрессии Бэка, (Beck Depression Inventory) [Beck A.T. et al., 1996]
- Шкала оценки тревоги Спилбергера [Spielberger C. D., 1983]
- Нейропсихиатрический опросник (The Neuropsychiatric Inventory) [Cummings J.L. et al., 1994]
- Инструментальное обследование включало МРТ головного мозга.

30 пациентов в ретроспективной части исследования были осмотрены в динамике: средний временной интервал осмотра в динамике составил  $5,5 \pm 3,22$  лет. В зависимости от полученных результатов пациентам проводилось назначение и\или коррекция ранее проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Вторая часть исследования включала 182 пациента с ДУКС с сердечно-сосудистыми факторами риска (ССФР) - 132 женщины, 50 мужчин (средний возраст  $59,32 \pm 5,41$  лет), 101 пациента с ДУКС 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). По возрасту, гендерному соотношению и уровню образования группы пациентов и контрольная группа статистически 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. Нейропсихологическое обследование включало: вышеуказанные тесты и дополнительно следующие методики:

- Опросник для самодиагностики когнитивного расстройства Макнера и Кана (Self-assessment of cognitive deficits) [McNair D.M., Kahn R.J., 1983]
- Бостонский тест называния (The Boston Naming Test) [Kaplan E.F. et al., 1983]
- Оценка зрительной памяти по тесту Бентона (The Benton Visual Retention Test) [A. L. Benton, 1952]
- Тест символично-цифрового кодирования (The Symbol Digit Modalities Test) [Kiely K.M. et al., 2014]
- Тест Мюнстерберга на внимание (method of "Selectivity of attention" (G. Munsterberg test)) [Munsterberg, 1924]

Инструментальное обследование пациентов включало:

- Дуплексное сканирование магистральных артерий головы,
- Электрокардиографию,
- Суточное мониторирование артериального давления,
- Лабораторные исследования липидного спектра крови, глюкозы, мочевой кислоты, Аполилипопротеина Е4 (АРОЕ 4)
- МРТ головного мозга с морфометрией, оценкой нейродегенеративного и сосудистого компонентов

#### **Критерии включения 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;
- 5) Отсутствие каких-либо объективных нарушений или трудностей повседневного функционирования;

- 6) 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;
- 7) Отсутствие приема препаратов с психотропным действием;
- 8) 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 исследования;
- 2) Нарушение пациентом процедур протокола исследования;
- 3) Решение врача для пользы пациента о прекращении участия в исследовании (развитие или обострение серьёзных соматических и\или неврологических заболеваний);
- 4) Необходимость приема или прием каких-либо лекарственных препаратов, которые могут повлиять на изучаемые параметры.

**Статистический анализ**

Результаты исследований заносились в индивидуальную формализованную карту пациента и в дальнейшем статистически обрабатывались с использованием стандартного пакета SPSS v.17. Использовались стандартные показатели описательной статистики (определение средних значений, доверительных интервалов, гистограмм распределения, установление стандартных отклонений). Выбор статистического метода проводился с учетом отношения сравниваемых данных к одной выборке (сравнение показателей у одной группы пациентов в динамике) или к разным (сравнение показателей двух групп пациентов). Для определения статистической достоверности применялись методы статистического анализа для малых выборок с использованием критерия Пирсона и критерия Стьюдента для установления статистической значимости между параметрами, при этом достоверным считался уровень  $p \leq 0,05$ . Для параметров, не имеющих нормального распределения, при работе с порядковыми данными в независимых группах применялся непараметрический критерий Манна–Уитни, позволяющий проверить наличие достоверных различий между двумя выборками после классификации и

ранжирования сгруппированных данных; при сравнении нескольких (>2) групп по непрерывным переменным с распределением, отличным от нормального использовался критерий Краскела–Уоллиса. Для анализа связи между различными численными признаками применяли корреляционный анализ Кендалла и Спирмена. Для выявления наиболее значимых переменных, дифференцирующих исследованные группы, использован дискриминантный анализ. В целях подтверждения правильного выделения групп – кластерный анализ. При выявлении наиболее значимого фактора использовался регрессионный анализ и построение дерева решения. Статистическая обработка проводилась при участии сотрудников ФГБУН Центра информационных технологий в проектировании РАН.

### Результаты исследования и их обсуждение

**Возрастные, гендерные и клинические характеристики пациентов и контрольной группы части I исследования** приведены в Таблице 1. Пациенты были разделены на три возрастные группы: 45- 59 лет, 60-74 года, 75 лет и старше. Аналогичные возрастные группы выделены среди пациентов контрольной группы, которые были сопоставимы по возрасту с группами пациентов. По уровню образования пациенты были сопоставимы с испытуемыми контрольной группы (Таблица 1).

Таблица 1 - Возрастные, гендерные и клинические характеристики групп пациентов с доумеренным когнитивным снижением и контрольной группы

Показатель	Доумеренное когнитивное снижение	Контрольная группа
Число наблюдений	602	104
Пол:		
Мужчины	178 (29,6%)	33 (31,7%)
Женщины	424 (70,4%)	71 (68,3%)
Возраст:	63,24 ± 11,22 лет	64,23±8,14
45- 59 лет	50,7±8,20 лет      201 (33,4%)	55,11±2,96
60-74 года	66,98±4,12 лет      309 (51,3%)	66,95±3,83
75 лет и старше	77,8±2,75 лет      92 (15,3%)	77,92±3,37
Образование:		
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%)	
Примечание: ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения		

В группу «Эмоциональные нарушения» вошли пациенты с нарушением эмоционально-аффективного плана (тревожно-депрессивного), которое диагностировалось клинически и на

основе тестирования при помощи опросников – шкала депрессии Бэка и шкала тревожности Спилбергера.

Диагноз «Хроническое нарушение мозгового кровообращения» ставился на основании критериев, предложенных Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин и соавт. (2000). В группу «Субъективные когнитивные жалобы» вошли пациенты, предъявлявшие жалобы когнитивного характера, не имеющие сосудистых факторов риска, признаков цереброваскулярного заболевания и эмоционально-аффективных расстройств. Достоверных различий по перечисленным характеристикам у пациентов с ДУКС по сравнению с контрольной группой выявлено не было. Характеристика возрастных, гендерных и клинических характеристик групп пациентов с СКС, ЛКС и группы контроля представлена в Таблице 2.

Таблица 2 - Возрастные, гендерные и клинические характеристики групп пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением и контрольной группы

Показатель	Субъективное когнитивное снижение	Легкое когнитивное снижение	Контрольная группа
Число наблюдений	173 (29%)	429 (71%)	104
Пол: Мужчины Женщины	49 чел. (28,3%) 124 чел. (71,7%)	129 чел. (30,1%) 300 чел. (69,9%)	33 чел. (31,7%) 71 чел. (68,3%)
Возраст: 45-59 лет 60-74 года 75 лет и старше	58,15±12,30*# 48,31±8,24 (89 чел.) 66,72±4,37 (72 чел.) 77,3±1,93 (12 чел.)	65,23±9,98* 53,20±6,19 (112 чел.) 67,53±3,94 (237 чел.) 78,14±3,04 (80 чел.)	64,23±8,14 55,11±2,96 66,95±3,83 77,92±3,37
Образование: Среднее Неоконченное высшее Высшее	# 10 чел. (5,8%) 19 чел. (11%) 144 чел. (83,2%)	56 чел. (13 %) 60 чел. (14 %) 313 чел. (73 %)	5 чел. (4,8%) 16 чел. (15,2%) 83 чел. (79%)
Эмоциональные нарушения ХНМК Субъективные когнитивные жалобы	75 чел. (43,4%) 65 чел. (37,6%) 33 чел. (19%)	48 чел. (11,2%) 380 чел. (88,6%) 1 чел. (0,2%)	-
Примечание :ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения *-достоверность $p \leq 0,05$ в сравнение с контрольной группой #- достоверность $p \leq 0,05$ между группами пациентов			

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. Характеристика возрастных, гендерных и клинических

характеристик групп пациентов с СКС, ЛКС и группы контроля во 2 части исследования представлена в Таблице 3.

Таблица 3 - Возрастные, гендерные и клинические характеристики групп пациентов и контрольной группы (2 часть исследования)

Показатель	Субъективное когнитивное снижение	Легкое когнитивное снижение	Контрольная группа
Число наблюдений	90 (25 %)	193 (71%)	77
Пол			
Мужчины	25 чел. (28%)	49 чел. (25%)	22 чел. (29%)
женщины	65 чел. (72%)	144 чел. (75%)	55 чел. (71%)
Возраст, лет	59,14 ± 7,15	59,48±5,45	60,55±5,65
Наличие ССФР			-
Нет	68 чел. (76%)	33 чел. (17%)	
есть	22 чел. (24%)	160 чел. (83%)	
Образование			-
Среднее	5 чел. (5%)	26 чел. (14 %)	
Неоконченное высшее	4 чел. (4%)	33 чел. (17 %)	
Высшее	76 чел. (86%)	129 чел. (67 %)	
Ученая степень	5 чел. (5%)	5 чел. (2%)	
Эмоциональные нарушения	49 чел. (54%)	33 чел. (17%)	-
ХНМК	22 чел. (24%)	160 чел. (83%)	
Субъективные когнитивные жалобы	19 чел. (22%)	-	
Примечание : ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска; ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения *-достоверность $p \leq 0,05$ в сравнение с контрольной группой #- достоверность $p \leq 0,05$ между группами пациентов			

Включение пациентов в группы по этиологическому признаку (эмоциональные нарушения, ХНМК, субъективные когнитивные жалобы) проводилось аналогично 1 части исследования. Анамнестические данные пациентов с СКС и ЛКС, включенных во 2 часть исследования представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Анамнестические данные пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением

Показатель	Субъективное когнитивное снижение	Легкое когнитивное снижение
Наследственность по когнитивным нарушениям		
Есть -	18 чел. (20%)	33 чел. (17%)
Нет -	72 чел. (82%)	160 чел. (83%)
Инфаркт миокарда в анамнезе		
Есть –	1 чел. (1%)	6 чел. (3%)
Нет -	89 чел. (99%)	187 чел. (97%)
Тяжесть сердечных нарушений		
Отсутствуют	79 чел. (88%)	145 чел. (75%)
Компенсированы	10 чел. (11%)	45 чел. (23%)
Частично компенсированы	1 чел. (1%)	3 чел. (2%)

Продолжение Таблицы 4

Сахарный диабет в анамнезе		
Отсутствует	84 чел. (93%)	166 чел. (86%)
Компенсированный, препараты не принимает	5 чел. (6%)	8 чел. (4%)
Компенсированный на препаратах	1 чел. (1%)	19 чел. (10%)
Артериальная гипертензия		
Отсутствует	42 чел. (47%)	60 чел. (30%)
Компенсированная, препараты не принимает	13 чел. (14%)	29 чел. (15%)
Компенсированная на препаратах	35 чел. (39%)	104 чел. (65%)
Инсульты в анамнезе		
Нет	88 чел. (99%)	174 чел. (90%)
Однократный с полным восстановлением	1 чел. (1%)	13 чел. (7%)
С неполным восстановлением	-	6 чел. (3%)

Было показано, что у пациентов с ЛКС достоверно чаще отмечалось наличие ССФР по сравнению с пациентами с СКС. Также пациенты с СКС достоверно имели более высокий уровень образования по сравнению с пациентами с ЛКС.

**В 1 части исследования** при сравнении нейропсихологических показателей было выявлено, что группа пациентов с ДУКС статистически достоверно ( $p \leq 0,05$ ) отличается от контрольной группы по большинству параметров (Таблица 5).

Таблица 5 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным когнитивным снижением и контрольной группы

Нейропсихологическая методика	Доумеренное когнитивное снижение	Контрольная группа
Литеральные ассоциации	12,95±4,24****	15,29±3,05
Категориальные ассоциации	15,88±4,46*	16,73±3,00
КШОПС, общий балл	28,14±0,05**	29,28±0,78
ШОЛД, общий балл	16,04±0,04*	17,44±0,56
Тест рисования часов	9,17±1,34****	9,67±0,47
ТМТ часть А, сек	60,43±38,65****	48,68±10,09
ТМТ часть В, сек	136,81±50,25	145,69±26,90
Тест «12 слов» НВ, общий балл	11,52±0,85****	11,86±0,41
Тест «12 слов» ОВ, 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
Примечание: КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; ТМТ часть А – тест соединения цифр; ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв; Тест «12 слов» НВ – тест на память «12 слов» непосредственное воспроизведение;		
Тест «12 слов» ОВ – тест на память «12 слов» отсроченное воспроизведение		
Достоверность различий показаний здоровых испытуемых и пациентов с ДУКС:		
* - $p \leq 0,05$ **** - $p \leq 0,0001$		

При сравнении групп пациентов с СКС и ЛКС с контрольной группой было выявлено статистически достоверное различие группы СКС от группы ЛКС и контрольной группы (Таблица 6). Группа ЛКС практически по всем параметрам отличалась с высокой степенью достоверности от показателей контрольной группы.

Таблица 6 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с субъективным и легким когнитивным снижением и контрольной группы

Показатель	Субъективное когнитивное снижение	Легкое когнитивное снижение	Контрольная группа
Литеральные ассоциации (число слов)	14,78±4,47***	12,08±3,50 <sup>x</sup>	15,56±3,00
Категориальные ассоциации (число слов)	17,56±4,11***	14,75±4,06 <sup>x</sup>	16,83±2,80
КШОПС, общий балл	29,36±0,64***	28,15±0,15 <sup>x</sup>	29,37±0,63
ШОЛД, общий балл	17,37±0,63***	16,91±0,70 <sup>xxx</sup>	17,21±0,77
Тест рисования часов	9,31±9,69***	9,35±0,66 <sup>xxx</sup>	9,62±0,34
Бостонский тест называния (семантические подсказки)	1,14±1,17*	2,55±2,38 <sup>x</sup>	1,22±0,95
Бостонский тест (фонематические подсказки)	1,14±0,21***	2,78±2,02	0,87±0,44
ТМТ часть А, сек	55,40±40,74*	67,87±47,82 <sup>xx</sup>	49,83±9,44
Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное	8,50±1,61*	7,54±1,30 <sup>xxx</sup>	9,0±1,6
Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл	11,73±0,22*	11,39±0,54 <sup>xxx</sup>	11,8±0,20
Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное	8,54±1,33**	7,46±1,51 <sup>xxx</sup>	8,89±1,32
Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой	3,35±1,67**	4,09±1,38 <sup>xxx</sup>	3,0±1,34
Шкала депрессии Бэка	16,5±6,49 <sup>x</sup>	17,75±8,35 <sup>x</sup>	7,25±1,71
Личностная тревожность по шкале Спилбергера	53,00±4,90 <sup>x</sup>	48,50±4,20 <sup>x</sup>	41,76±6,73
Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера	45,5±2,12	45,25±7,68	41,08±7,85
Примечание : КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; ТМТ часть А – тест соединения цифр; ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв Достоверность различий показаний контрольной группы и пациентов с ДУКС: *, **, ***- статистически достоверные различия между группами пациентов с $p \leq 0,05$ ; $p \leq 0,01$ ; $p \leq 0,001$ . <sup>x</sup> , <sup>xx</sup> , <sup>xxx</sup> - статистически достоверные различия между группами пациентов и контрольной группой с $p \leq 0,05$ ; $p \leq 0,01$ ; $p \leq 0,001$ .			

По данным нейропсихологического обследования показатели достоверно лучше ( $p \leq 0,05$ ) у пациентов с СКС по сравнению с ЛКС. 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 (они оставались в пределах нормы), а группа с ЛКС отличалась от характеристик контрольной группы по этим же показателям, тесту ТМТ,

самостоятельному непосредственному и отсроченному воспроизведению в тесте на память «12 слов». По результатам эмоциональных шкал депрессии и тревоги пациенты обеих групп достоверно не различались. В процессе выполнения работы математически подтверждено, что при ЛКС показатели интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал находятся в пределах принятой нормы, а 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. Для классификации данных был использован кластерный анализ (метод К-средних). 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. Статистический метод  $\chi$ -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 ( $p < 0,005$ ).

Для облегчения обработки данных пациентов совместно со специалистами ФГБУН Центра информационных технологий в проектировании РАН был разработан «Интегральный показатель степени когнитивного снижения» (ИПСКС). Для этого рассматривались все возможные неповторяющиеся комбинации нейропсихологических показателей, для которых рассчитывался набор характеристик, оценивающих эффективность разделения 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.

Разработанный показатель в общем виде рассчитывается по формуле:

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

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 1 представлена наглядная визуализация, которая демонстрирует возможность четкой классификации пациентов на основе разработанного ИПСКС.

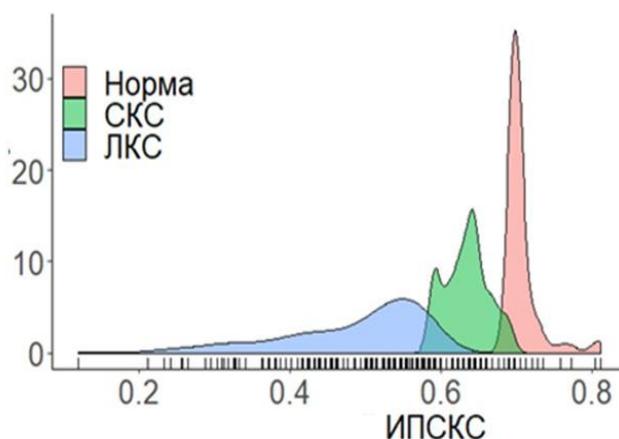


Рисунок 1 - Значения индивидуального показателя когнитивного снижения в группах субъективного когнитивного снижения, легкого когнитивного снижения и контрольной группы

При сравнении ИПСКС у пациентов с СКС и ЛКС была выявлена высокая степень достоверности ( $p \leq 0,0001$ ) различий ИПСКС у пациентов с СКС ( $1,41 \pm 0,44$ ) и ЛКС ( $1,73 \pm 0,29$ ). Важной особенностью разработанного ИПСКС является возможность удобной интерпретации и визуализации полученного результата.

Как видно из приведенных данных, группы пациентов с СКС и ЛКС различаются по большинству характеристик. 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, тесту последовательного соединения цифр и букв, тесту на память (воспроизведение слов). Это указывает на дефектность в основном в двух когнитивных сферах – памяти и управляющих функций. 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.

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 доумеренным когнитивным снижением со здоровыми испытуемыми в разных возрастных группах представлено в Таблице 7.

Таблица 7 - Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с доумеренным 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
КШОПС	28,92±1,07****	29,37±0,80□	28,81±0,99****	29,34±0,76	28,74±1,10	28,67±0,49
ШОЛД	16,91±0,91^^ ***	17,35±0,77□	16,54±0,54 <sup>ooo</sup> ****	17,19±0,74□	16,19±0,19 □□□□	16,00±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 ^llll	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, (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, (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
12 слов НВ общий балл	11,52±0,80 ****	11,95±0,21 ^llll	11,54±0,87 ****	11,73±0,57	11,46±0,95**	11,91±0,30 ooo
12 слов ОВ общий балл	11,59±1,04****	11,91±0,29	11,64±0,71****	11,91±0,29	11,48±1,35	11,73±0,47
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

Примечание: КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; ТМТ часть А -Тест последовательного соединения цифр; ТМТ часть В - Тест последовательного соединения цифр и букв.  
 Достоверность различий показателей контрольной группы и пациентов с ДУКС в аналогичных возрастных группах: \* - p≤0,05; \*\* - p≤0,01; \*\*\* - p≤0,005; \*\*\*\* - p≤0,001.  
 Достоверность различий показателей пациентов с ДУКС и контрольной группы в разных возрастных группах:  
 ^- сравнение 1 и 2 групп (^ - p≤0,05; ^^ - p≤0,01; ^^ - p≤0,005; ^^^ - p≤0,001); - сравнение 1 и 3 групп (□ - p≤0,05; □□ - p≤0,01; □□□ - p≤0,005; □□□□ - p≤0,001);  
 ° - сравнение 2 и 3 групп (° - p≤0,05; °° - p≤0,01; °°° - p≤0,005; °°°° - p≤0,001).

Сравнение результатов нейропсихологического исследования разных возрастных групп пациентов части 1 исследования выявило, 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. В контрольной группе различия были немногочисленными, они касались лишь 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 контрольной группы 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», 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.

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.

Был проведен анализ нейропсихологических показателей в зависимости от пола. Среди всех пациентов с ДУКС группы женщин (424 пациенток, средний возраст  $64,75 \pm 8,71$  лет) и мужчин (178 пациентов, средний возраст  $65,52 \pm 9,41$  лет) достоверно не различались по возрасту, уровню образования и выраженности ССФР и ХНМК. По данным нейропсихологического исследования женщины достоверно лучше выполняли тесты на оценку управляющих функций, память «12 слов» как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении, лучше справлялись с тестом символьно-цифрового замещения и тестом соединения цифр частью А. При анализе гендерных различий в контрольной группе было выявлено, что у женщин были достоверно лучше результаты по сравнению с мужчинами по тестам, оценивающим управляющие функции (практически все субтесты ШОЛД), по показателям памяти достоверных различий не было. У женщин отмечались достоверно более выраженные эмоциональные расстройства: по шкале депрессии Бэка, по показателям депрессии и тревоги НПО по сравнению с мужчинами. 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 в пользу женщин. При этом важным отличием группы женщин от мужчин была достоверно более высокая представленность показателя депрессии и тревоги. 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.

Возникает вопрос, являются ли СКС и ЛКС стадиями единого патологического процесса. Для более определенного решения вопроса о возможной стадийности развития когнитивных расстройств от СКС к ЛКС и далее к УКР, необходимо обследование пациентов в динамике. В ретроспективной 1 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 2.

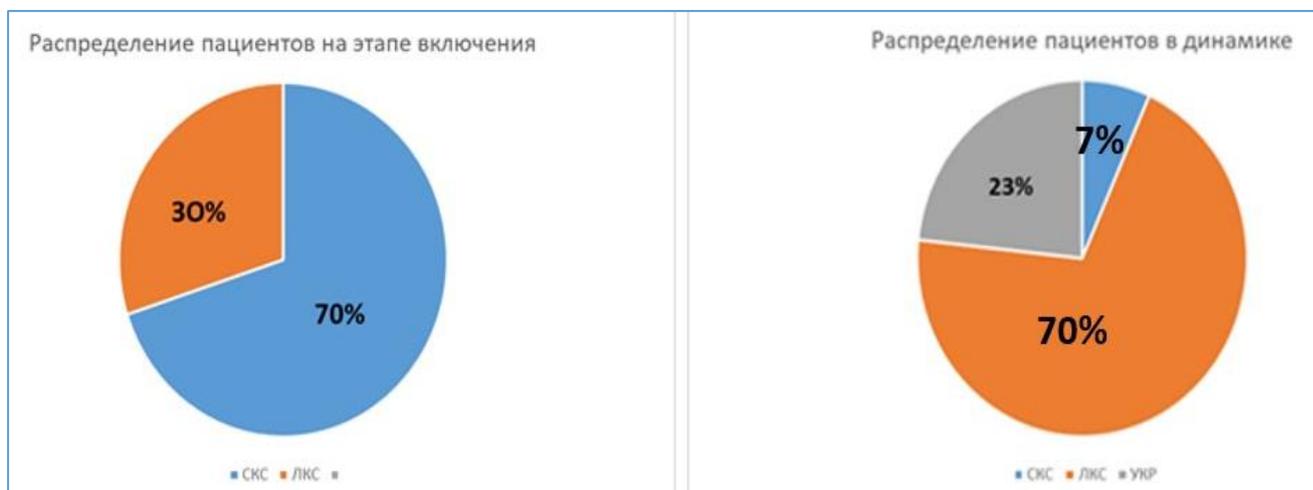


Рисунок 2 - Распределение пациентов, осмотренных в динамике, по степени когнитивного дефицита

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 8.

Таблица 8 - Динамика изменения нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС в динамике через 5,5 лет

Нейропсихологические тесты	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	Достоверность, $p \leq$
Тяжесть когнитивных нарушений	1,17 $\pm$ 0,38	0,0001*
Тяжесть когнитивных нарушений в динамике	1,94 $\pm$ 0,87	
Ассоциации литеральные	14,04 $\pm$ 5,28	0,000*
Ассоциации литеральные в динамике	14,85 $\pm$ 7,22	
Ассоциации категориальные	17,89 $\pm$ 4,79	0,434
Ассоциации в динамике	17,04 $\pm$ 6,62	
КШОПС, субтест память	2,70 $\pm$ ,054	0,038*
КШОПС, субтест память в динамике	2,70 $\pm$ ,047	
КШОПС, общий балл	29,56 $\pm$ 0,75	0,042*
КШОПС, общий балл в динамике	29,41 $\pm$ 0,64	
Тест рисования часов	9,6786 $\pm$ 0,55	0,014*
Тест рисования часов в динамике	9,11 $\pm$ 1,62	
ШОЛД, субтест беглость речи	2,80 $\pm$ 0,58	0,395
ШОЛД, субтест беглость речи в динамике	2,76 $\pm$ 0,52	
ШОЛД, субтест праксис	2,36 $\pm$ 0,81	0,032*
ШОЛД, субтест праксис в динамике	2,32 $\pm$ 0,85	
ШОЛД, общий балл	17,00 $\pm$ 1,08	0,099
ШОЛД, общий балл в динамике	16,72 $\pm$ 1,37	
ТМТ, часть А	46,35 $\pm$ 17,80	0,002*
ТМТ, часть А в динамике	47,65 $\pm$ 22,29	
ТМТ, часть В	118,80 $\pm$ 103,76	0,809
ТМТ, часть В в динамике	152,20 $\pm$ 95,79	
12 слов-НВ, общий балл	11,76 $\pm$ 0,66	0,085
12 слов-НВ, общий балл в динамике	11,80 $\pm$ 0,50	
12 слов-ОВ, общий балл	11,76 $\pm$ 0,44	0,0001*
12 слов-ОВ, общий балл в динамике	11,72 $\pm$ 0,61	
Общий балл по шкале Бэка	20,33 $\pm$ 6,84	0,555
Общий балл по шкале Бэка в динамике	20,80 $\pm$ 11,53	
Повторение цифр вперед	6,00 $\pm$ 0,82	0,391
Повторение цифр вперед в динамике	6,50 $\pm$ 0,58	
Повторение цифр назад	3,50 $\pm$ 1,29	0,600
Повторение цифр назад в динамике	4,50 $\pm$ 1,29	
Повторение цифр, общее	9,50 $\pm$ 1,92	0,809
Повторение цифр, общее в динамике	11,00 $\pm$ 1,83	

Примечание: <sup>1</sup>КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; <sup>2</sup>ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; <sup>3</sup>ТМТ часть А – тест соединения цифр, <sup>4</sup>ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв;

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

Было выявлено статистически достоверное ( $p < 0,005$ ) ухудшение общего балла КШОПС (хотя этот балл остался в пределах нормативной нормы), выполнения теста рисования часов, теста на динамический праксис, теста соединения цифр и теста на память (отсроченное воспроизведение). Нужно отметить, что у 23% пациентов с ДУКС через 5,5 лет было диагностировано 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 значимое ухудшение касалось показателей беглости речи, управляющих функций, внимания, зрительно-пространственных функций. 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.

**Во 2 части исследования** был проведен анализ сердечно-сосудистых факторов риска в группе пациентов с ДУКС и сравнение инструментальных и лабораторных показателей между группами СКС и ЛКС в рамках 2 части исследования (Таблица 9).

Таблица 9 - 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 <sup>1</sup>	СКС	1,17	0,72	0,005*
	ЛКС	2,09	1,04	
ЭКГ <sup>2</sup>	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	

Продолжение Таблицы 9

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	
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 <sup>3</sup> (ммоль/л)	СКС	1,81	0,33	0,003*
	ЛКС	1,37	0,25	
ЛПНП <sup>4</sup> (ммоль/л)	СКС	2,90	0,82	0,015*
	ЛКС	3,78	1,06	
СМАД <sup>5</sup> , среднесуточное САД <sup>6</sup> , мм рт ст	СКС	115,21	11,09	0,440
	ЛКС	124,74	13,36	
СМАД, среднесуточное ДАД <sup>7</sup> , мм рт ст	СКС	74,40	9,23	0,931
	ЛКС	76,00	9,67	
СМАД, среднесуточное ПАД <sup>8</sup> , мм рт ст	СКС	40,44	6,13	0,011*
	ЛКС	48,38	9,22	
СМАД, среднесуточная ЧСС <sup>9</sup> , мм рт ст	СКС	67,89	6,47	0,847
	ЛКС	70,45	7,39	
СМАД, среднедневное САД, мм рт ст	СКС	120,00	10,96	0,356
	ЛКС	126,87	14,62	
СМАД, среднедневное ДАД, мм рт ст	СКС	76,82	9,04	0,695
	ЛКС	79,17	10,37	
СМАД, среднедневное ПАД, мм рт ст	СКС	42,70	6,68	0,495
	ЛКС	47,86	10,01	
СМАД, среднедневная 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	

Продолжение Таблицы 9

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	
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: <sup>1</sup> МАГ – магистральные артерии головы, <sup>2</sup> ЭКГ – электрокардиография, <sup>3</sup> ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, <sup>4</sup> ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, <sup>5</sup> СМАД – суточное мониторирование артериального давления, <sup>6</sup> САД – систолическое артериальное давление, <sup>7</sup> ДАД – диастолическое артериальное давление, <sup>8</sup> ПАД – пульсовое артериальное давление, <sup>9</sup> ЧСС – частота сердечных сокращений <sup>10</sup> *-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 ТГГ 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 мониторирования 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 название 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.

Проведено выделение наиболее значимых факторов риска методом кластерного анализа (ANOVA) (Таблица 10).

Таблица 10 - Результаты выделения наиболее значимых факторов риска по результатам кластерного анализа методом К-средних (ANOVA)

Фактор риска	Кластер		Ошибка		F -критерий Фишера	Значимость
	Средний квадрат	Степень свободы	Средний квадрат	Степень свободы		
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,035	1	0,048	543	0,731	0,393
Сердечные нарушения в анамнезе	22,590	1	0,366	543	61,664	0,000*
Сахарный диабет	5,880	1	0,325	543	18,067	0,000*
Артериальная гипертензия	395,634	1	0,116	543	3414,536	0,000*
Инсульт в анамнезе	2,187	1	0,214	543	10,213	0,001*

Кластерный анализ (метод К-средних) показал, 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 по критерию Фишера наиболее значимой является артериальная гипертензия.

Для проверки полученных данных было проведено исследование влияния факторов риска на ИПСКС (показатель обобщенной оценки когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования). При проведении комбинаторного анализа было выявлено, что наибольшее влияние на снижение когнитивных функций по данным ИПСКС также оказывают наличие артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и инсульта (Таблица 11).

Таблица 11. Сравнение интегрального нейропсихологического показателя пациентов с доумеренным когнитивным снижением в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска (метод машинного обучения)

Группы/Факторы риска	Группа с наличием факторов риска	Группа без факторов риска	Достоверность различий
Инфаркт миокарда в анамнезе	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 в анамнезе	41,72 ± 13,21*	36,66 ± 16,32	0,03*

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.

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 групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ССФР показало, что они различаются по всем шкалам и тестам за исключением категориальных ассоциаций, тестов Бентона и повторения цифр в пользу пациентов без ССФР. Аналогичные результаты получены при сравнении группы пациентов с сосудистыми факторами риска с контрольной группой. 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. Таким образом, было показано, что наличие ССФР связано с ухудшением нейродинамических, управляющих и зрительно-пространственных функций и памяти.

Для выделения наиболее информативных тестов для дифференциальной диагностики СКС и ЛКС применялся метод логистической регрессии (Таблица 12).

Таблица 12 - Выделение наиболее информативного набора нейропсихологических тестов для дифференциальной диагностики субъективного и легкого когнитивного снижения методом логистической регрессии

Нейропсихологические методы	Значение	Значимость, $p \leq$
Ассоциации литеральные	2,522	0,112
Ассоциации категориальные	5,454	0,020*
КШОПС память	1,085	0,298
КШОПС общий балл	1,323	0,250
Тест рисования часов	0,161	0,688
ШОЛД - 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	1,784	0,182
ТМТ, часть В	4,580	0,032*
12 слов-НВ общий балл	0,941	0,332
12 слов-ОВ 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: <sup>1</sup> КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса; <sup>2</sup> ШОЛД – шкала оценки лобной дисфункции; <sup>3</sup> ТМТ часть А – тест соединения цифр, <sup>4</sup> ТМТ часть В – тест соединения цифр и букв; <sup>5</sup> 12 слов НВ- тест на память 12 слов, непосредственное воспроизведение; <sup>6</sup> 12 слов ОВ – тест на память 12 слов, отсроченное воспроизведение. <sup>7</sup> * достоверность между группами - $p \leq 0,05$		

Было выявлено, что наиболее информативными являются название категориальных ассоциаций, тест на зрительную память Бентона, тест соединений цифр и букв, тест символьно-

цифрового замещения (как общее значение, так и число правильных ответов) и тест на внимание Мюнстерберга.

В Таблице 13 представлена классификация пациентов с помощью выделенного набора тестов по группам когнитивного снижения, проведенная методом логистической регрессии.

Таблица 13 - Классификация при проведении логистической регрессии

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

Наиболее полезным показателем в Таблице 13 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 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. Учитывая, что при ЛКС в большей степени отмечаются нейродинамические нарушения, то тесты Мюнстерберга, символично-цифрового замещения и Бентона являются более предпочтительными для дифференциации степени начального когнитивного дефицита.

Исследование гена АРОЕ ε4 было выполнено 30 пациентам: ген АРОЕ ε4 был обнаружен у 12 пациентов (40%). Было выявлено, что пациенты - носители гена АРОЕ ε4 имели статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкий общий балл по КШОПС, хуже справлялись с тестом Бентона и с тестом последовательного соединения цифр (часть А). При анализе нейровизуализационных показателей у пациентов -носителей АРОЕ ε4 был обнаружен достоверно ( $p < 0,05$ ) меньший средний и суммарный объем гиппокампов, что может свидетельствовать о возможном нейродегенеративном характере когнитивного дефицита у этих пациентов.

Было проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС в зависимости от наличия клинической значимой депрессии (балл по шкале депрессии Бэка более

15). Было выявлено, что пациенты без депрессии статистически достоверно ( $p < 0,005$ ) лучше выполняют название категориальных ассоциаций, тест на конструктивный праксис «кубик», графомоторную пробу «забор», тест последовательного соединения цифр и букв часть В, называют больше слов при непосредственном воспроизведении и в целом в тесте на память 12 слов по сравнению с пациентами с депрессией. Пациенты без депрессии статистически достоверно лучше выполняли также и тесты на память. Показано, что 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 МРТ [Zhang, F. F. et al., 2018].

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, морфометрию МОВД, гиппокампов и объема головного мозга (расчеты проводились при участии Центра информационных технологий в проектировании РАН). 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). Нейровизуализационное исследование пациентов с ДУКС показало статистически достоверно ( $p < 0,005$ ) большую выраженность микроангиопатии, атрофии медиальной темпоральной коры и уменьшение среднего объема гиппокампов у пациентов с ЛКС по сравнению с пациентами с СКС, что, возможно, объясняет нарастание когнитивного дефицита у этих пациентов и проявляется достоверно более низкими показателями в тестах на исследование памяти как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении. 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. 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 МАП что, вероятно обусловлено самой легкой ее степенью.

Проведен сравнительный анализ данных МРТ головного мозга в зависимости от наличия клинической депрессии у пациентов с ДУКС. Было выявлено, что у пациентов с депрессией статистически достоверно чаще выявляется микроангиопатия и более выражена медиальная темпоральная атрофия по данным МРТ головного мозга. Одновременно, у пациентов с депрессией была выявлена достоверно более выраженная степень микроангиопатии при МРТ.

Депрессия входит в спектр характерных проявлений сосудистого поражения головного мозга. Это обуславливает значительную распространенность так называемой сосудистой депрессии, которая, вероятно, лежит в основе неврологических расстройств (в первую очередь нарушения управляющих функций и скорости обработки информации), характерных для начальных стадий ХИГМ [Вознесенская Т.Г., 2012].

Нейровизуализационные показатели пациентов с ДУКС коррелировали с рядом нейропсихологических данных, при этом сосудистое поражение головного мозга (наличие и степень микроангиопатии по шкале Fazekas) коррелировало с тестами, оценивающими внимание и скорость психических процессов (тест на беглость речи, тест на внимание Мюнстерберга, тест символично-цифрового кодирования) и показателями управляющих функций (ШОЛД), что вполне объяснимо, так как сосудистое поражение головного мозга, как правило, проявляется нарушением управляющих функций. При этом выявлена корреляция показателей сосудистого поражения головного мозга с показателями памяти (как непосредственного, так и отсроченного воспроизведения), что может быть объясняется связью сосудистого поражения с процессами нейродегенерации. Показатели атрофического процесса, объемы головного мозга и гиппокампов коррелировали с показателями памяти, беглости речи, оценкой зрительно-пространственных и управляющих функций (тест рисования часов и тест соединения цифр и букв). Пациенты с СКС и ЛКС также отличались по этим нейропсихологическим показателям при межгрупповом сравнении (пациенты с СКС справлялись с тестами лучше по сравнению с пациентами с ЛКС) и по данным нейровизуализации (у пациентов с ЛКС более выражена атрофия и снижение объемов головного мозга и гиппокампов).

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%). Распределение пациентов по степени когнитивного дефицита изначально и в динамике через 1 год представлено на Рисунке 3.



Рисунок 3 - Распределение пациентов по степени когнитивного дефицита изначально и в динамике через 1 год

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. Лабораторные показатели 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 ( $p < 0,005$ ) 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. Полученные результаты свидетельствуют, что ДУКС является клинически значимым показателем возможного последующего снижения когнитивных функций.

На основании проведенного исследования пациентов с ДУКС был разработан и предложен следующий алгоритм ведения пациентов с когнитивными жалобами при обращении за амбулаторной помощью (Рисунок 4). 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 4).

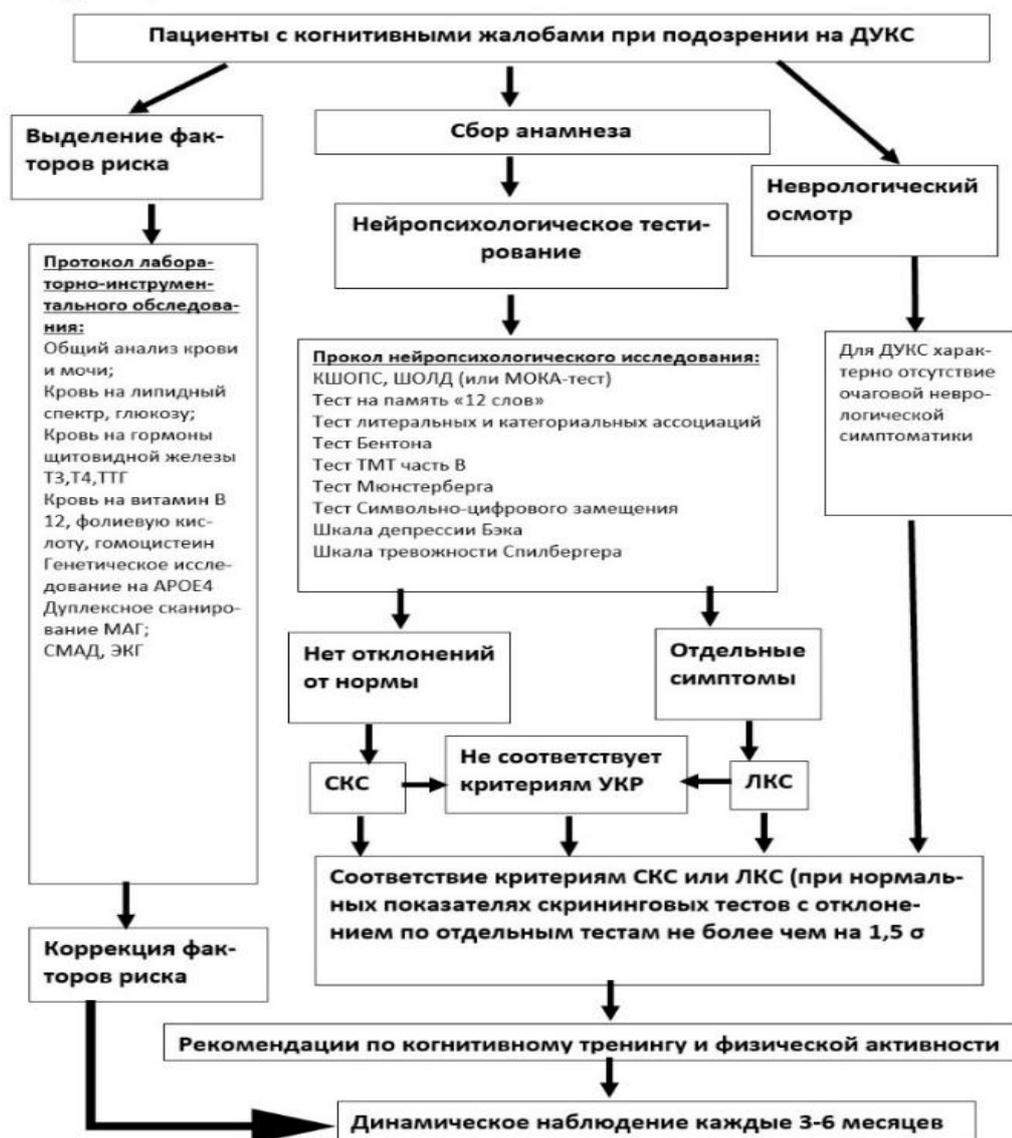


Рисунок 4 - Алгоритм диагностики и ведения пациентов с подозрением на доумеренное когнитивное снижение

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. 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 целесообразность выделения 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. Такое разделение может иметь клиническое значение, указывая на разную степень мозговой дисфункции при старении или явных патологических процессах различного характера – нейродегенеративных, сосудистых, эмоционально-аффективных и других. Полученные данные подтверждают правомерность выделения формы (стадии) ЛКС среди доумеренного когнитивного снижения. Наиболее значимыми отличиями от показателей контрольной группы было ухудшение памяти, управляющих функций, снижение значений КШОПС, ШОЛД с наибольшими различиями среди пациентов среднего и пожилого возраста. В отличие от здоровых лиц у пациентов с ЛКС не обнаружено значимых корреляций когнитивного статуса с возрастом, что указывает на иной – патологический генез когнитивной дисфункции. Показана связь ухудшения управляющих функций с сосудистыми факторами риска. 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. 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. В нашей работе проведен анализ влияния показателей инструментально-лабораторного обследования пациентов с ДУКС на их когнитивные функции. Мы показали, что наибольшее влияние на когнитивные функции оказывает как чрезмерное снижение АД, так и его повышение, что отражается в большей степени на функциях внимания,

зрительно-пространственных функциях, скорости психических процессов, управляющих функциях. 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. 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. Определенный интерес представляют выявленные гендерные особенности ДУКС. 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. Очевидно, что хорошо известная большая подверженность женщин эмоциональному реагированию объясняет и их большую представленность в общей группе пациентов.

В нашей работе мы выделили набор наиболее информативных нейропсихологических тестов для диагностики ДУКС: 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. Это позволяет оптимизировать обследование пациентов с ДУКС.

Исследование пациентов в динамике показало, что выделение ДУКС и терапевтические действия имеют большое клиническое значение для профилактики нарастания когнитивного дефицита. 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. Данное исследование подтвердило высокую значимость сердечно-сосудистых, эмоционально-аффективных факторов риска в развитии ДУКС, что предполагает их учет при ведении 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 символно-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 и детальной клинической структуризации начальных форм когнитивного снижения рекомендуется лабораторно-инструментальное исследование пациентов с когнитивными жалобами для выявления возможных 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 здравоохранения и учреждений профессионального и высшего образования, 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Захаров В.В., Савушкина И.Ю., Мхитарян Э.А., **Коберская Н.Н.**, Локшина А.Б., Гришина Д.А., Посохов С.И., Тараповская А.В., Яхно Н.Н. Возрастная динамика когнитивных функций у лиц 50-85 лет. // **Успехи геронтол.** 2017. Т. 30. № 3. С. 450–456 [Web of science, Scopus, PubMed].
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., **Коберская Н.Н.**, Мхитарян Э.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Савушкина И.Ю., Посохов С.И. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. **Неврологический журнал** - 2017. -N 4. -С.198-204 [Scopus].
3. V. V. Zakharov, I. Yu. Savushkina, E. A. Mkhitaryan, **N. N. Koberskaya**, A. B. Lokshina, D. A. Grishina, C. I. Posokhov, A. V. Tarapovskaya, and N. N. Yakhno. Age-Related Dynamics of Cognitive Functions in Persons Aged 50–85 Years. // **Advances in Gerontology**, 2018, Vol. 8, No. 1, pp. 41–46 [Web of science, Scopus, PubMed].
4. Яхно Н.Н. **Коберская Н.Н.**, Захаров В.В., Локшина А.В., Мхитарян Э.Р., Посохов С.И. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. // **Неврологический журнал.**-2018 №4, том 23 с 184-190 [Scopus].
5. Яхно Н.Н., **Коберская Н.Н.**, Захаров В.В., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А., Посохов С.И., Савушкина И.Ю. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. // **Неврологический журнал** 2018; 23 (6): 309–315 [Scopus].
6. Яхно Н.Н., **Коберская Н.Н.**, Захаров В.В., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А., Савушкина И.Ю. Влияние возрастного фактора на «доумеренное» когнитивное снижение. **Российский неврологический журнал.** 2019;24(5):32–37 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-5- 32–37 [Scopus].
7. **Коберская Н.Н.**, Остроумова Т.М. Доумеренное когнитивное снижение. **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** 2020;12(2):92-97. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-92-97> [Scopus].

8. **Коберская Н.Н.**, Яхно Н.Н., Гридин В.Н., Смирнов Д.С. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** 2021;13(1):13-17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-13-17> [Scopus].
9. О.Н.Ткачева, Н.К.Рунихина, Э.А.Мхитарян, Н.В.Шарашкина, Н.М.Воробьева, **Н.Н.Коберская**, Н.Н.Яхно. Влияние состояния физического здоровья и функционального статуса на когнитивные функции у женщин 55–64 лет. // **Успехи геронтол.** 2021. Т. 34. No 3. С. 345–351. doi: 10.34922/AE.2021.34.3.002 [Web of science, Scopus, PubMed].
10. O. N. Tkacheva, N. K. Runikhina, E. A. Mkhitaryan, N. V. Sharashkina, N. M. Vorobyeva, **N. N. Koberskaya** and N. N. Yakhno The Effects of Physical Health and Functional Status on Cognitive Functions in Women at Ages of 55–64 Years. // **Advances in Gerontology**, 2022, Vol. 12. 8, No. 1, pp. 41–46 [Web of science, Scopus, PubMed].
11. **Коберская Н.Н.**, Остроумова Т.М., Перепелов В.А., Смирнов Д.С. Влияние генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на доумеренное когнитивное снижение у пациентов среднего возраста. **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** 2021;13(4):66-74. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-66-74> [Scopus].
12. **Коберская Н.Н.**, Перепелов В.А., Смирнов Д.С., Гридин В.Н., Яхно Н.Н. Магнитно-резонансная морфометрия объема головного мозга, медиальных отделов височных долей и гиппокампа у пациентов среднего возраста с доумеренным когнитивным снижением. **Российский неврологический журнал.** 2023;28(3):22-27. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-3-22-27> [Scopus].
13. Мхитарян Э.А., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., **Коберская Н.Н.**, Селезнева Е.В., Овчарова Л.Н. 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. **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** 2022;14(3):44–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-44-53 [Scopus].
14. **Коберская Н.Н.**, Мхитарян Э.А. Диагностика и ведение пациентов с легким когнитивным снижением // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 38. С. 26–30. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-38-26-30
15. **Коберская Н.Н.** Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции. Медицинский Совет. 2022;(2):35-43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43>

16. **Коберская Н.Н.**, Мхитарян Э.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А. Додементные когнитивные расстройства. Российский журнал гериатрической медицины. 2022;(1):48-57. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2022-48-57>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

БА – болезнь Альцгеймера

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДУКС – доумеренное когнитивное снижение

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

ОВ – отсроченное воспроизведение

ПАД – пульсовое артериальное давление

РФФИ – Российский фонд фундаментальных исследований

САД – систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СКС- субъективное когнитивное снижение

СМАД – Суточное мониторирование артериального давления

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

АРОЕ Е4 – апополипротеин Е4

НПО – нейропсихиатрический опросник