

ДОДЕМЕНТНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2022-48-57

УДК: 616-009

Коберская Н.Н.^{1,2}, Мхитарян Э.А.², Локшина А.Б.¹, Гришина Д.А.¹

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Когнитивные расстройства представляют одну из наиболее значимых проблем людей пожилого и старческого возраста. Особое внимание необходимо уделять диагностике ранних додементных стадий когнитивных расстройств (КР): субъективных, лёгких и умеренных (УКР).

Целью данного исследования являлось определение критериев выделения доумеренного когнитивного снижения: субъективного (СКС) и лёгкого (ЛКС).

Материал и методы исследования. Исследование включало 602 пациента с доумеренным когнитивным снижением (с СКС и ЛКС) со средним возрастом $63,24 \pm 11,24$ лет и 515 пациентов с умеренными когнитивными расстройствами в возрасте $71,2 \pm 8,0$ лет. Показатели пациентов сравнивались с показателями 104 здоровых людей (средний возраст $64,23 \pm 8,14$ лет), не предъявлявших жалоб на нарушение памяти и не имевших отклонений при клинико-психологическом исследовании.

Результаты и обсуждение. Были выделены группы пациентов с СКС и ЛКС, которые различались по большинству характеристик. При этом в обеих выделенных группах пациентов отклонения результатов нейропсихологических тестов не превышали 1 стандартного отклонения от среднестатистических результатов для здоровых людей, что, собственно, и позволило отнести их к доумеренным когнитивным расстройствам. Полученные данные подтвердили гетерогенность доумеренного когнитивного снижения. Исследование показывает также ограниченность выделения доумеренных нарушений только на основании формального подхода, опирающегося на количественные характеристики нейропсихологического исследования с отличием от контрольных групп, обязательно превышающих 1 стандартное отклонение.

Заключение. Проведенный анализ показал неоднородность додементных и, в частности, доумеренных когнитивных нарушений, разделяющихся 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, оценивающих, главным образом, управляющие функции и память.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; доумеренные когнитивные расстройства; субъективное когнитивное снижение; лёгкое когнитивное снижение.

Для цитирования: Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А. Додементные когнитивные расстройства. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022; 1(9): 48–57. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2022-48-57

PRE-DEMENTIA COGNITIVE IMPAIRMENT

Koberskaya N.N.^{1,2}, Mkhitarian E.A.², Lokshina A.B.¹, Grishina D.A.¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Cognitive disorders are one of the most significant problems of older. Special attention should be paid to the diagnosis of early pre-dementia stages of cognitive impairment (CI): subjective, subtle and mild.

The aim of this study was to determine the criteria of pre-mild: subjective and subtle cognitive decline (SCD).

Material and methods. The study included 602 patients with pre-mild cognitive impairment with a mean age of 63.24 ± 11.24 years and 515 patients with mild cognitive impairment aged 71.2 ± 8.0 years. The indicators of patients were compared with those of 104 healthy people (average age 64.23 ± 8.14 years) who did not complain of memory impairment and had no deviations during clinical and neuropsychological examination.

Results and discussion. Groups of patients with subjective and subtle cognitive decline were distinguished, which differed in most characteristics. At the same time, in both groups of patients, deviations in the results of neuropsychological tests did not exceed one standard deviation from the average results for healthy people, which, in fact, allowed them to be attributed to «pre-mild» cognitive decline. The data obtained confirmed the heterogeneity of the «pre-mild» cognitive decline. The study also shows the allocation limitation of pre-mild cognitive impairment

only on the basis of a formal approach based on the quantitative characteristics of neuropsychological research with a difference from control groups necessarily exceeding one standard deviation.

Conclusion. The analysis showed the heterogeneity of pre-dementia and pre-mild cognitive impairments that are divided according to the degree of changes in objectively assessed cognitive functions with the similarity of subjective complaints. It is proposed to distinguish subjective cognitive decline with completely normal neuropsychological characteristics and subtle cognitive decline in the event of changes in individual indicators evaluating mainly the control functions and memory.

Keywords: cognitive impairment; subtle cognitive decline; subjective cognitive decline; mild cognitive impairment.

For citation: Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A., Lokshina A.B., Grishina D.A. Pre-dementia cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022; 1(9): 48–57. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2022-48-57

Когнитивные расстройства представляют одну из наиболее значимых проблем здоровья людей пожилого и старческого возраста. Изучение когнитивных расстройств (КР) началось с более тяжелых форм — деменции, поскольку пациенты в большинстве случаев приходят к неврологам и психиатрам достаточно поздно, при развитии уже очевидного слабоумия. Однако деменция, за редким исключением, является результатом достаточно долго протекавшего патологического процесса. В связи с отсутствием эффективного лечения когнитивных нарушений на стадии деменции значительное внимание уделяется додементным когнитивным расстройствам — субъективным, лёгким и умеренным, которые не приводят к утрате или ограничению самостоятельности и независимости в повседневной жизни [1–4]. Предполагается, что потенциальный эффект терапии заболеваний, приводящих к деменции, и в первую очередь к болезни Альцгеймера (БА), на додементных стадиях будет значительно выше. Выявление КР на ранних стадиях расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия на основной патологический процесс и, в перспективе, может отсрочить или даже предотвратить развитие деменции.

В начале двухтысячных годов был выделен синдром умеренных когнитивных расстройств (УКР) (англ. «mild cognitive impairment»), приняты его диагностические критерии:

- наличие умеренного когнитивного дефицита, не достигающего выраженности деменции;
- жалобы пациента на нарушения когнитивного характера или свидетельства когнитивных нарушений со стороны третьих лиц;
- объективные свидетельства когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности [5, 6].

Современная классификация УКР включает:

- Монофункциональный амнестический подтип. Характеризуется изолированным нарушением памяти при сохранности других высших психических функций. В подавляющем большинстве случаев со временем трансформируется в деменцию альцгеймеровского типа.
- Полифункциональный амнестический подтип. При данном варианте УКР отмечается

одновременное страдание нескольких когнитивных функций, включая память. Как и амнестический тип УКР, данный вариант также обычно знаменует собой начальные проявления болезни Альцгеймера либо смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции.

- Монофункциональный неамнестический подтип. Характеризуется нарушением одной когнитивной функции: интеллекта, праксиса, гнозиса или речи. Изолированные нарушения речи могут отмечаться в дебюте первичной прогрессирующей афазии, праксиса — кортико-базальной дегенерации, зрительного гнозиса — задней корковой атрофии, зрительно-пространственных функций — деменции с тельцами Леви, управляющих функций — лобно-височной дегенерации.

- Полифункциональный неамнестический подтип. Характеризуется нарушением нескольких когнитивных функций при сохранности памяти. Обычно сопутствует цереброваскулярному поражению, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона и др. [7, 8].

Считалось, что УКР — переходная стадия между нормальными характеристиками когнитивных функций и деменцией. Однако в многочисленных исследованиях показана значительная степень морфологических, нейрохимических нарушений в головном мозге при УКР, приближающихся к таковым при деменции [9–10]. За рубежом когнитивное снижение, не достигающее степени УКР, обозначают как “premilde cognitive impairment”, или «предумеренное» когнитивное расстройство. Выделяются также так называемые субъективное когнитивное снижение (СКС) и легкое когнитивное снижение (англ. subtle cognitive decline, slight cognitive decline). Этот вид нарушений диагностируется, если имеются жалобы на когнитивную сферу, в то время как результаты нейропсихологического обследования отличаются от средних возрастных, половых и образовательных показателей не больше, чем на одно стандартное отклонение (сигму) [11]. Больные могут высказывать жалобы на повышенную забывчивость, снижение концентрации внимания, повышенную утомляемость при умственной работе, иногда — трудности подбора нужного слова в разговоре. Указанные жалобы представляют собой весьма актуальную для пациента проблему, которая служит поводом для

обращения к врачу. Пациенты при этом полностью сохраняют независимость в повседневной жизни.

Исследования когнитивных нарушений различной этиологии, проводившиеся в нашей клинике, дали основание выделить синдром легких когнитивных расстройств (ЛКР), предшествующих УКР, и были предложены его критерии:

- снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое может иметь отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;
- отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, например краткой шкалы оценки психического статуса;
- отсутствие каких-либо нарушений или трудностей повседневного функционирования, в том числе его наиболее сложных форм [12];
- при расширенном нейропсихологическом исследовании выявлялись легкие изменения по ряду тестов, указывавшие на дисрегуляторную дисфункцию.

Международной группой исследователей предложены следующие диагностические критерии СКС [11]:

- жалобы пациента на стойкое по сравнению с прошлым ухудшение умственных способностей, возникшее без видимой причины;
- отсутствие каких-либо отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики болезни Альцгеймера и других дементирующих заболеваний;
- когнитивные жалобы не связаны с каким-либо установленным диагнозом неврологического, психиатрического заболевания или интоксикацией.

Принято считать, что СКС представляют собой начальные проявления патологии, когда симптоматику крайне трудно объективизировать [12]. Значение выделения этой стадии когнитивных расстройств выражается тем, что по данным многолетних наблюдений СКС предшествует развитию болезни Альцгеймера [13]. Более того, применение современных методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография, ПЭТ) и лабораторных исследований — определение в цереброспинальной жидкости бета-амилоида и тау-протеина — показывают характерные для болезни Альцгеймера изменения у части больных с СКС [14–16]. Собственно, выделение СКС предложено в первую очередь для максимально раннего выявления патологического процесса, лежащего в основе болезни Альцгеймера.

В уже упомянутой публикации [11] международной группой экспертов предлагается графическая схема динамики изменений (нарушений) когнитивных функций от СКС до деменции и выделяется этап, разделяющий СКС и умеренные когнитивные расстройства, который можно отнести к стадии лёгкого когнитивного снижения.

Анализ многочисленных публикаций, касающихся СКС, показывает большую разнородность клинических и нейропсихологических характеристик этого расстройства [17–19]. Международная группа экспертов предлагает считать клиническим маркером начала БА объективное нарушение или снижение показателей тестов, оценивающих эпизодическую память или снижение комплексных показателей. Пороговые значения нарушений требуют дальнейших исследований [11].

Лечение додементных КН предполагает решение двух основных задач: 1) предупреждение или замедление развития деменции; 2) коррекция когнитивных и аффективных нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов. Предупреждению деменции могут способствовать: коррекция сосудистых факторов риска, в том числе адекватный контроль артериальной гипертензии с нормализацией или стабилизацией артериального давления, коррекция гиперлипидемии (диета, статины), сахарного диабета, гипергомоцистеинемии [20]. Важное значение могут иметь: коррекция дефицита тестостерона (у мужчин) или эстрогенов (у женщин), адекватная терапия сопутствующих заболеваний, особенно протекающих с сердечной и дыхательной недостаточностью, отмена или снижение дозы лекарственных препаратов, оказывающих негативное влияние на когнитивные функции, например холинолитиков или седативных средств. Нейропротективная терапия является приоритетным направлением лечения недементных когнитивных нарушений. Одним из ключевых механизмов повреждения нейронов как при нейродегенеративном процессе, так и при ишемическом поражении головного мозга является избыточная глутаматергическая медиация, связанная с повышенной активностью возбуждающих нейромедиаторов — глутамата и аспартата. Кроме того, известно, что глутаматергическая система головного мозга также играет важную роль в процессах обучения и памяти. Одним из наиболее перспективных препаратов для лечения нарушений памяти в пожилом возрасте является блокатор NMDA-рецепторов Акатинол мемантин. Установлено, что Акатинол благоприятно действует на широкий спектр нейропсихологических функций, включая внимание, память, речевую активность, зрительно-пространственные функции. Возможно, в основе этого эффекта лежит относительно избирательное действие на регуляторные когнитивные функции [21]. Наличие у Акатинола мемантина нейропротективных свойств дает основание обсуждать целесообразность применения препарата на этапе умеренных когнитивных нарушений. По данным О.В. Успенской и Н.Н. Яхно [22], при лечении Акатинолом мемантином пациентов с амнестическим типом УКР наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров дегенеративного процесса в спинномозговой жидкости. В другом исследовании, которое проводилось более

чем в 20 городах РФ, были получены данные о возможной эффективности Акатинола мемантина у пациентов с УКР [23]. Терапевтический эффект отмечен как для пациентов с преимущественными нарушениями памяти, так и для пациентов, у которых нарушения памяти не были ведущими в клинической картине заболевания, но имела место сопутствующая сердечно-сосудистая патология (предположительно сосудистые когнитивные расстройства). Проведенное исследование позволило рекомендовать Акатинол мемантин к лечению синдрома УКР [23]. Однако нужно отметить, что все приведенные исследования эффективности Акатинола у пациентов с УКР носили пилотный характер и для подтверждения их результатов необходимо проведение более крупных международных двойных, слепых, плацебо-контролируемых исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты клиничко-нейропсихологического обследования пациентов, амбулаторно обратившихся в лабораторию диагностики и лечения нарушений памяти на базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на нарушения памяти и/или других когнитивных функций с 2003 по 2015 г. Клиничко-нейропсихологическая оценка пациентов проводилась шестью опытными специалистами по общему протоколу. Для отбора пациентов с УКР в исследование использовались диагностические критерии пятого пересмотра Руководства по диагностике и статистическому учёту психических заболеваний (DSM-V) [24]. Пациенты с ЛКС соответствовали критериям ЛКС [42], а пациенты с СКС набирались в соответствии с Международными критериями СКС [44].

Всем пациентам проводилось клиническое неврологическое обследование, а также расширенное нейропсихологическое тестирование. Последнее включало краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), а также стандартные тесты на следующие когнитивные домены:

А. Память: тест на заучивание 12 слов с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, тест Бентона на зрительную память.

Б. Внимание: тест последовательного соединения цифр (англ. trail making test), часть А, тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, тест символично-цифрового кодирования.

В. Управляющие функции: батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест вербальных ассоциаций (литеральных и семантических), тест последовательного соединения цифр и букв (часть В).

Г. Праксис: тест рисования часов, куба, графомоторная проба, пробы на динамический праксис (БТЛД) и конструктивный праксис из КШОПС.

Д. Речь: номинативная функция — Бостонский тест называния в оригинальной модификации, пункт «число фонематических подсказок»; беглость речи — тесты литературных и семантических категориальных ассоциаций.

Е. Зрительное восприятие: Бостонский тест называния в оригинальной модификации, пункт «число категориальных подсказок» [25].

Результаты исследований заносились в индивидуальную формализованную карту пациента и в дальнейшем подвергались статистическому анализу с использованием статистического пакета SPSS v.17.0.

Для анализа достоверности отличий между двумя выборками использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. При сравнении более двух групп пациентов использовался непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Для анализа связи между различными численными признаками использовался корреляционный анализ Спирмена. Для выявления наиболее значимых переменных, дифференцирующих исследованные группы, применялся дискриминантный анализ. Для исследования влияния независимых переменных использовался регрессионный анализ.

Исследование включало 602 пациента с умеренным когнитивным снижением (ДУКС) (178 мужчин и 424 женщины) в возрасте от 21 до 87 лет, средний возраст $63,24 \pm 11,24$ лет. В соответствии с диагностическими критериями синдрома УКР по DSM-V для анализа были отобраны 515 пациентов, 209 мужчин и 306 женщин, в возрасте от 43 до 89 лет, средний возраст составил $71,2 \pm 8,0$ лет. Показатели пациентов сравнивались с показателями 104 здоровых людей (33 мужчин и 71 женщины, средний возраст $64,23 \pm 8,14$ лет), не предъявлявших жалоб на нарушение памяти и не имевших отклонений при клиничко-психологическом исследовании.

На основании клиничко-психологического исследования больные с ДУКС были разделены на две группы: СКС и ЛКС. В группу СКС были включены пациенты, которые предъявляли жалобы на нарушение памяти, но при исследовании которых не было обнаружено отклонений от показателей контрольной группы здоровых людей. В группу ЛКС были включены пациенты, которые также активно предъявляли жалобы на нарушение памяти, но при клиничко-психологическом исследовании которых выявлялись отклонения от нормы в отдельных нейропсихологических тестах, не выходящие за рамки 1 стандартного отклонения, то есть не соответствующие критериям УКР.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены характеристики пациентов с ДУКС и контрольной группы здоровых людей.

Таблица 1.

Возрастные и гендерные характеристики групп пациентов с ДУКС и контрольной группы

Показатель \ Группы	Субъективное когнитивное снижение (СКС)	Легкое когнитивное снижение (ЛКС)	Контрольная группа
Число наблюдений	173	429	104
Пол			
Мужчины	49 (28,3%)	129 (30,1%)	33 (31,7%)
Женщины	124 (71,7%)	300 (69,9%)	71 (68,3%)
Возраст	58,14±12,41 ^{х*}	65,28±10,01	64,23±8,14
45–59 лет	48,19±8,54 ^х	53,20±6,19	55,11±2,96
60–74 года	66,80±4,33	67,53±3,94	66,95±3,83
75 лет и старше	76,7±1,06	78,14±3,04	77,92±3,37

Примечание:

^х статистически достоверное отличие групп пациентов от контрольной группы;^{*} статистически достоверное отличие между группами пациентов.

Как видно из таблицы 1, имеются статистически достоверные ($p < 0,05$) различия в представленности разных возрастных групп пациентов и контрольной группы. Исходя из этого, дальнейший статистический анализ проводился в возрастных подгруппах 60–74 лет для нивелирования влияния возрастного фактора на нейропсихологические показатели пациентов (см. таблицу 2).

Как видно из таблицы 2, половое распределение в группах сходное. Группа СКС не имела статистически достоверных отличий от здоровых людей. Следует отметить, что группа пациентов с СКС имела более высокий уровень образования, чем пациенты с ЛКС. Группа ЛКС практически по всем параметрам отличалась с высокой степенью достоверности от показателей здоровых людей. Группы СКС и ЛКС достоверно различались по общему баллу по шкале Хачинского, который был достоверно выше у пациентов с ЛКС. По данным нейропсихологического обследования большинство показателей (таблица 2) достоверно лучше у пациентов с СКС. По эмоциональному статусу пациенты обеих групп достоверно не различались. Наибольшие различия между пациентами в группах СКС и ЛКС (при $p \leq 0,001$) наблюдались по показателям лите- ральных и категориальных ассоциаций, общего балла КШОПС и ШОЛД, а группа с ЛКС отличалась от характеристик здоровых людей по этим же показателям, тесту ТМТ, самостоятельному непосредственному и отсроченному воспроизведению в тесте на память «12 слов».

Для классификации данных был использован кластерный анализ (метод К-средних). Было задано выделение двух кластеров (поскольку клиническая классификация выделяла 2 группы — СКС и ЛКС). Никаких указаний на наличие групп не задавалось, подразумевалось, что в самой структуре данных (неявным образом) содержится 2 группы. Кластерный анализ выделил

2 кластера. 1-й кластер включал 57,1 % из группы ЛКС, а 2-й кластер включал 70,7% наблюдений из группы СКС. Статистика χ -квадрат показала, что результаты кластерной «классификации» и клиническая классификация совпадают статистически значимо ($p < 0,005$). Дискриминантный анализ подтвердил, что разделение групп на СКС и ЛКС (73,7% совпадений) статистически значимо ($p < 0,005$).

При сравнении нейропсихологических показателей пациентов с УКР с контрольной группой здоровых испытуемых (которая была скорректирована по возрасту) было показано, что имелись статистически достоверные отличия по большинству использованных в исследовании тестов (таблица 3). Указанные изменения подтверждают наличие у наших пациентов четко очерченного синдрома когнитивных нарушений.

При сравнении пациентов с УКР и ЛКС было выявлено, что пациенты с УКР были достоверно старше, у них были более выражены сердечно-сосудистые заболевания, выше балл по шкале Хачинского (см. таблицу 4).

При использовании кластерного анализа (метод К-средних), статистики χ -квадрат и дискриминантного анализа показано, что разделение групп на УКР и ЛКС статистически значимо ($p < 0,00001$). Переменные, в наибольшей степени разделяющие вышеперечисленные группы: общий балл шкалы КШОПС и ШОЛД. Для классификации данных был использован кластерный анализ (метод К-средних). Было задано выделение 2-х кластеров (поскольку клиническая классификация выделяла 2 группы — УКР и ЛКС). Никаких указаний на наличие групп не задавалось, подразумевалось, что в самой структуре данных (неявным образом) содержится 2 группы. Кластерный анализ выделил 2 кластера. 1-й кластер включал 78,5% из группы ЛКС, а 2-й кластер включал 93,8% наблюдений из группы УКР.

Таблица 2.

Сравнение групп пациентов с СКС и ЛКС с нормой по анамнестическим и клиническим характеристикам

	Субъективное когнитивное снижение (СКС)	Легкое когнитивное снижение (ЛКС)	Контрольная группа
Число наблюдений, чел.	66	155	57
Пол			
Мужчины	16 (24,2%)	42 (27,1%)	19 (33,3%)
Женщины	50 (75,8%)	113 (72,9%)	38 (66,7%)
Возраст	66,66±4,30	67,08±4,03	66,95±3,83
Образование	**		
Среднее	2 (3%)	18 (11,6%)	5 (4,8%)
Неоконч. высшее	6 (9,1%)	20 (12,9%)	16 (15,2%)
Высшее	53 (80,3%)	115 (73,5%)	83 (79%)
Уч. степень	4 (6,1%)	2 (1,3%)	-
Шкала Хачинского	3,28±2,52*	4,08±2,06	-
Литеральные ассоциации (число слов)	14,78±4,47***	12,08±3,50 ^x	15,56±3,00
Категориальные ассоциации (число слов)	17,56±4,11***	14,75±4,06 ^x	16,83±2,80
КШОПС ¹ , общий балл	29,30±0,78***	28,67±1,01 ^x	29,37±0,78
ШОЛД ² , общий балл	17,38±0,73***	16,42±1,31 ^{xxx}	17,21±0,77
Тест рисования часов	9,31±1,05***	9,35±0,76 ^{xxx}	9,62±0,54
Бостонский тест называния (семантические подсказки)	38,86±1,17*	37,45±2,38 ^x	38,78±0,95
Бостонский тест (фонематические подсказки)	38,86±0,21***	37,22±2,02	39,13±0,44
ТМТ часть А, сек.	55,40±40,74*	67,87±47,82 ^{xx}	49,83±9,44
Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное	8,50±1,61*	7,54±1,30 ^{xxx}	9,0±1,6
Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл	11,73±0,62*	11,39±0,94 ^{xxx}	11,8±0,50
Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное	8,54±1,33**	7,46±1,51 ^{xxx}	8,89±1,32
Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с подсказкой	3,35±1,67**	4,09±1,38 ^{xxx}	3,0±1,34
Шкала депрессии Бэка	16,5±6,49 ^x	17,75±8,35 ^x	7,25±1,71
Личностная тревожность по шкале Спилбергера	53,00±4,90 ^x	48,50±4,20 ^x	41,76±6,73
Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера	45,5±2,12	45,25±7,68	41,08±7,85

Примечание:

¹Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС).²Шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД).*, **, *** статистически достоверные различия между группами пациентов с $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$.^x, ^{xx}, ^{xxx} статистически достоверные различия между группами пациентов и контрольной группой с $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$.

Таблица 3.

Сравнение пациентов с синдромом УКР и контрольной группы

Показатели	Группы	УКР (n=509)	Норма (n=70)
Возраст		71,3±8,1	69,5±5,71
Пол		Муж. 204 (40,1%) Жен. 305 (59,9%)	Муж. 27 (38,6%) Жен. 43 (61,4%)
КШОПС, суммарный балл		26,7±2,3***	29,25±0,81
ШОЛД, суммарный балл		14,36±2,3***	17,2±0,8
Тест рисования часов, балл		7,91±2,1***	9,63±0,48
Литеральные ассоциации, количество слов		9,8±4,3***	15,3±3,06
Категориальные ассоциации, количество слов		11,8±4,5**	16,7±3,0
Тест последовательного соединения цифр (часть А), сек.		81,5±46,9***	48,67±10,09
Тест последовательного соединения цифр и букв (часть В), сек.		185,5±70,7**	145,6±26,8
Тест повторения цифр, сумма		9,26±2,08**	13,5±2,3
Бостонский тест называния (семантические подсказки)		35,6±4,4***	38,9±0,9
Бостонский тест (фонематические подсказки)		35,0±4,5**	38,11±1,8
Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное		5,97±1,6***	9,37±1,7
Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, воспроизведение с подсказкой		4,36±1,6***	2,5±1,6
Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл		10,4±1,7***	11,87±0,39
Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное		5,04±1,6***	9,29±1,3
Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение с категориальной подсказкой		4,22±1,68***	2,6±1,3
Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл		9,6±2,3***	11,9±0,3

Примечание:

¹Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС);²Шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД);*, **, *** статистически достоверные отличия между пациентами и контрольной группой с $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$.

Таблица 4.

Сравнение анамнестических данных пациентов с ЛКС и УКР

Показатели	Среднее		$p \leq 0,05$
	ЛКС	УКР	
Возраст, годы	64,98±9,45	71,33±8,10	$p < 0,001^*$
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,041±0,20	0,11±0,33	$p = 0,001^*$
Тяжесть сердечных нарушений в анамнезе	0,39±0,66	0,62±0,76	$p < 0,001^*$
Артериальная гипертензия в анамнезе	1,32±0,91	1,65±0,80	$p < 0,001^*$
Инсульты в анамнезе	0,11±0,44	0,30±0,79	$p = 0,001^*$
Шкала Хачинского, общий балл	3,77±2,30	4,78±2,53	$p < 0,001^*$

Статистика χ -квадрат показала, что результаты кластерной «классификации» и клиническая классификация совпадают статистически значимо ($p < 0,005$). Дискриминантный анализ подтвердил, что разделение групп на УКР и ЛКС (89,6%

совпадений) статистически значимо ($p < 0,000001$). Переменные, в наибольшей степени разделяющие вышеперечисленные группы, — общий балл шкал КШОПС и ШОЛД.

Таблица 5.

Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ЛКС и УКР

Показатели	Среднее		$p \leq$
	ЛКС	УКР	
КШОПС, суммарный балл	28,83±0,91	26,64±2,14	$p < 0,001^*$
ШОЛД, суммарный балл	16,67±1,00	14,29±2,37	$p < 0,001^*$
Тест рисования часов, балл	9,49±0,64	7,92±2,12	$p < 0,001^*$
Литеральные ассоциации, количество слов	12,38±3,72	9,80±4,35	$p < 0,001^*$
Категориальные ассоциации, количество слов	15,28±4,12	11,88±4,56	$p < 0,001^*$
Тест последовательного соединения цифр (часть А), сек.	59,75±33,98	82,55±48,19	$p < 0,001^*$
Тест последовательного соединения цифр и букв (часть В), сек.	136,35±40,97	194,88±70,76	$p < 0,001^*$
Бостонский тест называния (семантические подсказки)	38,16±1,53	35,61±4,30	$p < 0,001^*$
Бостонский тест (фонематические подсказки)	37,94±1,60	34,86±4,46	$p < 0,001^*$
Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение самостоятельное	7,55±1,22	5,97±1,63	$p < 0,001^*$
Тест «12 слов», непосредственное воспроизведение, общий балл	11,55±0,78	10,39±1,81	$p < 0,001^*$
Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение самостоятельное	7,91±1,41	5,04±5,42	$p < 0,001^*$
Тест «12 слов», отсроченное воспроизведение, общий балл	11,69±0,57	9,47±2,48	$p < 0,001^*$
Тест Бентона	11,45±2,21	9,59±2,29	$p < 0,002^*$

Примечание:

¹Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС).

²Шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД).

При сравнении пациентов с ЛКС и УКР были получены статистически достоверные отличия по большинству нейропсихологических показателей: пациенты с УКР хуже выполняли тесты на беглость речи, пространственные функции, тест рисования часов, у них был ниже балл КШОПС и ШОЛД, теста Бентона на зрительную память, Бостонского теста называния, теста слежения (ТМТ) и теста на память «12 слов».

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из приведенных данных, выделенные группы пациентов с СКС и ЛКС различаются по большинству характеристик. При этом в обеих выделенных группах пациентов отклонения результатов нейропсихологических тестов не превышали 1 стандартного отклонения от среднестатистических результатов для здоровых людей, что, собственно, и позволило отнести их к «доумеренным» когнитивным расстройствам. Наибольшие отличия показателей пациентов с ЛКС от здоровых и группы с СКС обнаружены по тестам КШОПС и ШОЛД, а также по тесту рисования часов, Бостонскому тесту называния, тесту последовательного соединения

цифр и букв, тесту на воспроизведение слов. Это указывает на дефектность в двух когнитивных сферах — памяти и управляющих функций, что близко к ранее полученным в нашей клинике данным [12]. Об аналогичных изменениях когнитивных функций сообщают также Seo с коллегами [26], Toledo Jon B. с коллегами [27], Sperling R.A. [28], Rodrigue K.M. [29].

Полученные данные подтвердили гетерогенность «доумеренного» когнитивного снижения (ДУКС). Исследование показывает также ограниченность выделения ДУКС только на основании формального подхода, опирающегося на количественные характеристики нейропсихологического исследования с отличием от контрольных групп, обязательно превышающим 1 стандартное отклонение.

Отметим, что в общепринятых критериях УКР количественные показатели отдельных когнитивных тестов не фигурируют [10]. Вероятно, формализованный подход по разделению этих форм когнитивных расстройств целесообразен для унификации научных исследований, но он мало применим в рутинной клинической практике.

Возникает вопрос о том, являются ли СКС и ЛКС стадиями единого патологического процесса или относительно самостоятельными формами ДУКС. По нашему мнению, здесь не может быть однозначного ответа. Об этом же говорят и данные о различной динамике СКС и УКР: часть больных переходит в стадию деменции, часть достаточно долго остаётся на «своей» стадии, у некоторых пациентов возможен переход на предыдущую стадию [13, 30]. Для более определенного решения вопроса о возможной стадийности развития когнитивных расстройств от СКС к ЛКС и далее к УКР, необходимо обследование пациентов в динамике. Ограничением исследования является однократность обследования большинства пациентов, так как известна некоторая динамичность используемых нейропсихологических показателей. Это обусловлено, в частности, тем, что пациенты, получавшие информацию об отсутствии когнитивных нарушений или весьма легком их изменении, после получения рекомендаций повторно обращались за специализированной помощью очень редко. В определенной степени значимость этого ограничения уменьшается тем, что исследование проводилось разными специалистами на достаточно большой группе пациентов. Также объективным ограничением работы является и отсутствие нейробиохимических или нейровизуализационных исследований биомаркеров БА, что обусловлено высокой стоимостью данного вида исследования.

Полученные данные свидетельствуют об актуальности дальнейшего исследования клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных и других особенностей додементных КР, часто встречающегося синдрома как в неврологической практике вообще, так и на специализированном амбулаторном приёме, в частности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал неоднородность додементных и, в частности, ДУКС, разделяющихся 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, оценивающих, главным образом, управляющие функции и память. Такое разделение может иметь клиническое значение, указывая на разную степень мозговой дисфункции при старении или явных патологических процессах различного характера — нейродегенеративных, сосудистых, дисметаболических, токсических и других.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amariglio R.E., Becker J.A., Carmasin J. et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal

older individuals. *Neuropsychologia*. 2012 Oct; 50(12): 2880–2886. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011.

2. Amieva H., Le Goff M., Millet X. et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. 2008 Nov; 64(5): 492–8. DOI: 10.1002/ana.21509.

3. Caracciolo B., Gatz M., Xu W. et al. Differential distribution of subjective and objective cognitive impairment in the population: a nation-wide twin-study. *J Alzheimers Dis*. 2012; 29(2): 393–403. DOI: 10.3233/JAD-2011-411904.

4. Dufouil C., Fuhrer R., Alperovitch A. Subjective cognitive complaints and cognitive decline: consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr; 53(4): 616–21. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53209.x.

5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте — диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал* 2004; 10: 573–6. [Zaharov VV, Yakhno NN. Sindrom umernennyh kognitivnyh narushenij v pozhilom vozraste — diagnostika i lechenie. *Russkij medicinskij zhurnal* 2004; 10: 573–6. (In Russ).]

6. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. // *Неврологический журнал*. — 2006. — Т.11. — Приложение № 1. — С. 57–63. [Lokshina AB, Zaharov VV. Lyogkie i umernennye kognitivnye rasstrojstva pri discirkulyatornoj encefalopatii. // *Nevrologicheskij zhurnal*. — 2006. — Т.11. — Prilozhenie № 1. — С. 57–63. (In Russ).]

7. Cheng Y.W., Chen T.F., Chiu M.J. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Feb 16; 13: 491–498. DOI: 10.2147/NDT.S123428.

8. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. *Неврология* №1 (1) — 2016. С. 22–30. [Zaharov VV. Kognitivnye rasstrojstva bez demencii: klassifikaciya, osnovnye prichiny i lechenie. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya* №1 (1) — 2016. S. 22–30. (In Russ).]

9. Zakharov V.V. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4(2): 16–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-376>. [Zakharov V.V. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012; 4(2): 16–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-376>. (In Russ).]

10. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. // *Неврологический журнал*. — 2005. — Т.11. — Приложение № 1. — С. 4–12. [Yakhno NN. Kognitivnye rasstrojstva v nevrologicheskoy klinike. // *Nevrologicheskij zhurnal*. — 2005. — Т.11. — Prilozhenie № 1. — С. 4–12. (In Russ).]

11. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M. et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov; 10(6): 844–52. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.

12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н. и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврол. Журн.* — 2017. — № 4. — С. 198–204. DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204. [Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN. et al. “Pre-moderate”(subjective and light) cognitive disorders. *Nevrologicheskij Zhurnal*, 2017; 22 (4): 198–204. DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204. (In Russ).]

13. Reisberg B., Shulman M.B., Torossian C. et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010 Jan; 6(1): 11–24. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.10.002.

14. Edmonds E.C., Delano-Wood L., Galasko D.R. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015; 47(1): 231–42. DOI: 10.3233/JAD-150128.

15. Perrotin A., Mormino E.C., Madison C.M. et al. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh

Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol*. 2012 Feb; 69(2): 223–9. DOI: 10.1001/archneurol.2011.666.

16. Grambaite R, Hessen E, Auning E. et al. Correlates of Subjective and Mild Cognitive Impairment: Depressive Symptoms and CSF Biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013 Sep 14; 3(1): 291–300. DOI: 10.1159/000354188.

17. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В. и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. // *Неврол. журнал*. — 2018 №4, том 23 с. 184–190 DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189. [Yahno NN, Koberskaya NN, Zaharov VV. i dr. Vliyanie vozzrastnyh, gendernykh, komorbidnykh, serdechno-sosudistykh i emocional'nykh faktorov na sub'ektivnoe kognitivnoe snizhenie. // *Nevrol. zhurnal*. — 2018 № 4, tom 23 s. 184–190 DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189. (In Russ).]

18. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В. и др. 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. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315. [Yahno NN, Koberskaya NN, Zaharov VV i dr. Vliyanie vozzrasta, komorbidnykh serdechno-sosudistykh i emocional'nykh faktorov na legkoe kognitivnoe snizhenie v srednem, pozhilom i starchyom vozraste. // *Nevrologicheskij zhurnal* 2018; 23 (6): 309–315. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315. (In Russ).]

19. Hohman T.J., Beason-Held L.L., Lamar M., Resnick S.M. Subjective cognitive complaints and longitudinal changes in memory and brain function. *Neuropsychology*. 2011 Jan; 25(1): 125–30. DOI: 10.1037/a0020859.

20. Reiman E.M., Langbaum J.B., Tariot P.N. Alzheimer's prevention initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible. *Biomark Med*. 2010 Feb; 4(1): 3–14. DOI: 10.2217/bmm.09.91.

21. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Sonsilium medicum* 2006; 12: 106–110. [Levin OS, Golubeva LV. Geterogennost' umerennogo kognitivnogo rasstrojstva: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. *Sonsilium medicum* 2006; 12: 106–110. (In Russ).]

22. Успенская О.Б., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейробиологическое исследование). *Неврологический*

журнал 2009; 14(3): 37–40. [Uspenskaya OV, Yahno NN. Vliyanie memantina na kognitivnye funktsii pacientov s amnesticheskim variantom sindroma umerennykh kognitivnykh rasstrojstv (kliniko-psihologicheskoe i nejrohimicheskoe issledovanie). *Nevrologicheskij zhurnal* 2009; 14(3): 37–40. (In Russ).]

23. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Эффективность Акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал* 2010; 15(2): 52–8. [Yahno NN, Preobrazhenskaya IS, Zaharov VV i dr. Effektivnost' Akatinola memantina u pacientov s nedementnymi kognitivnymi rasstrojstvami. Rezul'taty mnogocentrovogo klinicheskogo nablyudeniya. *Nevrologicheskij zhurnal* 2010; 15(2): 52–8. (In Russ).]

24. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). — Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. — 992 p. DOI:10.1176/appi.books.9780890425596.

25. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты 2-е издание Москва МЕДпресс-информ, 2013. — 320 с. [Zaharov VV, Voznesenskaya TG. Nervno-psihicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy 2-e izdanie Moskva MEDpress-inform, 2013. — 320 s (In Russ).]

26. Seo E.H., Kim H., Lee K.H., Choo I.H. Altered Executive Function in Pre-Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2016 Oct 4; 54(3): 933–940. DOI: 10.3233/JAD-160052.

27. Toledo J.B., Bjerke M., Chen K. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Memory, executive, and multidomain subtle cognitive impairment: clinical and biomarker findings. *Neurology*. 2015 Jul 14; 85(2): 144–53. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001738.

28. Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May; 7(3): 280–92. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.

29. Rodrigue K.M., Kennedy K.M., Devous M.D. et al. β -Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences. *Neurology*. 2012 Feb 7; 78(6): 387–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318245d295.

30. Mitchell A.J., Beaumont H., Ferguson D. et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Dec; 150(6): 439–51. DOI: 10.1111/acps.12336.