

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Манташова Анна Михайловна**

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ДИНАМИКА  
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В АССОЦИИ С УРОВЕНЕМ sRAGE  
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА,  
СОСУДИСТЫМИ И СМЕШАННЫМИ СОСУДИСТО-  
ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Черкасова В.Г.

Пермь-2014

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ВОЗМОЖНОСТЯХ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СОСУДИСТЫХ И СМЕШАННЫХ СОСУДИСТО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Эпидемиология и актуальность проблемы когнитивных нарушений	13
1.2. Нейропсихологическая характеристика когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера	18
1.3. Нейропсихологическая характеристика сосудистых когнитивных нарушений	20
1.4. Нейропсихологическая характеристика смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений	22
1.5. Нейропсихологическая характеристика различных типов умеренных когнитивных расстройств	23
1.6. Биологические маркеры болезни Альцгеймера, сосудистых и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений	26
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Общая характеристика наблюдений	30
2.2. Нейропсихологическое обследование	32
2.3. Общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования	33
2.4. Определение уровня sRAGE в сыворотке крови	34
2.5. Применение диагностических критериев	34
2.6. Методы статистической обработки	36
ГЛАВА 3. НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СОСУДИСТЫМИ И СМЕШАННЫМИ	38

## СОСУДИСТО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

3.1. Сравнительная характеристика клинических проявлений и нейропсихологического профиля когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на идентичных стадиях познавательного дефицита	38
3.1.1. Сравнительная характеристика клинических проявлений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на идентичных стадиях познавательного дефицита	38
3.1.2. Общая характеристика когнитивной сферы у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на идентичных стадиях познавательного дефицита	40
3.1.3. Сравнительная характеристика нейропсихологического профиля когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на идентичных стадиях познавательного дефицита	42
3.2. Возможности дифференциальной диагностики различных типов умеренных когнитивных расстройств в условиях специализированного приема	49
3.3. Динамика и предикторы когнитивного статуса пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями	58
ГЛАВА 4. УРОВЕНЬ sRAGE И ЕГО СВЯЗЬ С КОГНИТИВНЫМ СТАТУСОМ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СМЕШАННЫХ СОСУДИСТО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ	66

4.1. Общая характеристика пациентов, подвергшихся оценке уровня sRAGE в сыворотке крови	66
4.2. Содержание sRAGE в сыворотке крови в группе пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и группе контроля	67
4.3. Корреляционный анализ sRAGE в сыворотке крови и результатов нейропсихологических тестов	70
4.4. Пороговые значения sRAGE в сыворотке крови в дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений	73
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКИХ, СОСУДИСТЫХ И СМЕШАННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ	75
5.1. Клиническая характеристика пациентов с когнитивными нарушениями в условиях специализированного приема	75
5.2. Клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики альцгеймеровских, сосудистых и смешанных когнитивных нарушений	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95
ПРИЛОЖЕНИЯ	112

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КН – когнитивные нарушения

УКР – умеренные когнитивные расстройства

ДМ – дисмнестический тип УКР

ДР – дизрегуляторный тип УКР

К – комбинированный тип УКР

БА – болезнь Альцгеймера

СоКН – сосудистые когнитивные нарушения

СмКН – смешанные сосудисто-дегенеративные когнитивные нарушения

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

МоСА – монреальская шкала оценки когнитивных функций

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

FAB – батарея лобных тестов

ТРЧ – тест рисования часов

ТПС – тест пяти слов

ГШД – гериатрическая шкала депрессии

ШСА – шкала самооценки апатии

Me - медиана

ДИ – доверительный интервал

M – среднее значение показателя

StD – стандартное отклонение

RAGE – receptor for advanced glycation end products – рецептор конечных продуктов гликозилирования

sRAGE – soluble of receptor for advanced glycation end products – растворимая форма рецептора конечных продуктов гликозилирования

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Нарушения когнитивных функций являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины ввиду своей высокой распространенности, медико-социальной и социально-экономической значимости [55, 68]. По данным зарубежных исследований, распространенность тяжелых КН среди лиц старше 65 лет составляет 5-12% [55, 67, 68]. В настоящее время в мире насчитывается около 24 млн. больных с деменцией и в следующие 20 лет прогнозируется рост их числа более чем вдвое [46, 67, 117, 130]. УКР выявляются у 10-15% пожилых лиц, встречаясь, таким образом, в 2-3 раза чаще, чем деменция [4,74,123]

Среди причин развития деменции наиболее частой является БА, которая обуславливает 60% всех случаев тяжелых КН [6,67]. БА выявляется у 4-10% пожилых лиц и у 25-40% лиц старческого возраста [69]. Данные об истинной распространенности КН, вызванных сосудистым поражением мозга, отсутствуют, что во многом объясняется трудностью и неоднозначностью их диагностики.

Особое внимание исследователей в последние годы привлекают смешанные когнитивные нарушения. Результаты патоморфологических исследований свидетельствуют о развитии наиболее частой формы смешанной деменции, характеризующейся сосудистым поражением мозга, сопровождающимся дегенеративной (альцгеймеровской) патологией [80, 96, 155].

В связи с этим, особенно актуальным представляется вопрос своевременной диагностики основных причин КН, особенно в России, так как диагноз деменции в нашей стране значительному числу пациентов не ставится или ставится недопустимо поздно [9, 13]. При этом распознавание дифференциальных клинических и лабораторных маркеров остается во многом нерешенной проблемой [116].

Так, известно, что БА более чем в половине случаев манифестирует нарушениями памяти [5, 6, 68, 133], при этом заболеванию свойственен значительный нейропсихологический патоморфоз, который затрудняет диагностику. В нейропсихологическом профиле больных сосудистыми КН превалирует подкорково-лобная дисфункция с ранним развитием нейродинамических, регуляторных когнитивных и поведенческих нарушений [5, 14, 24, 54, 101, 132], но трансформация нейропсихологической картины со временем мало изучена. Нейропсихологический профиль и динамика смешанных сосудисто-дегенеративных КН также остаются открытыми вопросами.

Роль биомаркеров в нозологической диагностике деменций окончательно не определена. Высокая стоимость, ограниченная доступность и инвазивность методов определения  $\beta$ -амилоида 1-42 и фосфорилированного  $\tau$ -протеина в ликворе ограничивают их применение в широкой практике. Идеальным решением могло бы быть развитие метода популяционного скрининга, связанного с исследованием крови и обладающего высокой пропускной способностью [39].

В последние годы показано, что одним из патофизиологических признаков БА является хроническое нейровоспаление, которое может вносить свой вклад в прогрессирование амилоидных бляшек и нейродегенерацию [28, 76, 77]. Исходя из этого, одним из возможных биомаркеров БА могут быть рецепторы конечных продуктов гликозилирования (RAGE). Считается, что растворимая форма sRAGE может отражать некоторые периферические черты патофизиологического процесса болезни Альцгеймера [49]. Изучения уровня sRAGE при смешанных когнитивных нарушениях не проводилось.

Все вышесказанное позволяет заключить, что выполнение исследования, раскрывающего характеристику нейропсихологического профиля и динамику когнитивных нарушений в ассоциации с уровнем sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера,

сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и разработка клинико-лабораторного алгоритма дифференциальной диагностики данных видов КН является важным и своевременным.

**Цель работы:** изучить нейропсихологический профиль и динамику когнитивных нарушений в ассоциации с уровнем sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями.

В соответствии с целью исследования, поставлены следующие задачи:

1. Представить сравнительную характеристику клинических проявлений и нейропсихологического профиля когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на идентичных стадиях познавательного дефицита.

2. Изучить уровень sRAGE в сыворотке крови при болезни Альцгеймера и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушениях.

3. Разработать клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики когнитивных нарушений, применимый в условиях работы врачей специализированных приемов и неврологов амбулаторного звена медицинской помощи.

**Связь с планом НИР.** Работа проведена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО Пермской Государственной Медицинской Академии им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ (№ государственной регистрации 0120.0800816)

**Научная новизна исследования:**

1. Впервые представлена сравнительная характеристика клинических проявлений и нейропсихологического профиля когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на идентичных стадиях

познавательного дефицита. Впервые показано, что различия в когнитивных профилях между пациентами с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями зависят от стадии процесса. Впервые представлены нейропсихологические параметры, имеющие дифференциально-диагностическую ценность на идентичных стадиях когнитивного снижения.

2. Впервые выполнено количественное определение уровня sRAGE в сыворотке крови у пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями в сравнении с содержанием растворимой формы рецептора у пациентов с болезнью Альцгеймера. Впервые изучена взаимосвязь когнитивного статуса с уровнем sRAGE в сыворотке крови у данных категорий больных. Впервые определен пороговый для дифференциации указанных видов когнитивных нарушений уровень sRAGE в сыворотке крови.

3. Впервые разработан клиничко-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики альцгеймеровских, сосудистых и смешанных когнитивных нарушений, предназначенный для использования врачами специализированных приемов и неврологами амбулаторного звена медицинской помощи.

**Практическая значимость работы.** Исследование показало, что нейропсихологические различия между пациентами с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями определяются стадией процесса, что необходимо учитывать при диагностике когнитивных нарушений. Показателем, сохраняющим свою дифференциально-диагностическую ценность на всех этапах, является недостаточность семантического кодирования памяти.

Обоснованным представляется включение в протокол обследования неврологами амбулаторного звена медицинской помощи пациентов с жалобами на снижение памяти или внимания следующих тестов: тест пяти

слов, субтесты «серийные движения», «усложненная реакция выбора» и «динамический праксис» FAB. Целесообразно учитывать наличие у пациента поструральных нарушений, пирамидной недостаточности и эмоциональных расстройств.

Определение уровня sRAGE в сыворотке крови позволяет провести дифференциальную диагностику альцгеймеровских и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений.

Разработан клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики альцгеймеровских, сосудистых и смешанных когнитивных нарушений, предназначенный для использования врачами специализированных приемов и неврологами амбулаторного звена медицинской помощи, который является доступным, легко воспроизводимым и не требует больших временных затрат. Данный алгоритм позволяет сформировать группу пациентов, требующих интенсивного динамического наблюдения в условиях специализированных служб.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Различия в нейропсихологических профилях пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями зависят от стадии процесса. Основным дифференциально-диагностическим нейропсихологическим критерием на всех стадиях когнитивных нарушений является недостаточность семантического кодирования памяти. Дифференциальная диагностика указанных типов когнитивных нарушений наиболее полно может быть выполнена на стадии легкой и умеренной деменции при оценке регуляторных процессов, эпизодической, семантической памяти и зрительно-пространственных функций.

2. Содержание sRAGE в сыворотке крови у пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями выше, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера. Уровень sRAGE в сыворотке крови

связан с когнитивными доменами, характеризующими экспансию альцгеймеровского процесса.

3. Клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, сосудистых и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений для врачей специализированных приемов и неврологов амбулаторного звена медицинской помощи включает оценку мнестических и регуляторных функций с последующим определением уровня sRAGE в сыворотке крови.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Библиографический список содержит 25 работ отечественных авторов и 131 работу зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 14 рисунками и 3 клиническими примерами.

**Апробация.** Основные положения диссертации отражены в докладах на республиканской научно-практической конференции «Избранные проблемы клинической неврологии» (Пермь, 2011), межрегиональной научно-практической конференции «Современные геронтологические технологии: нервные и психические болезни в гериатрической практике» (Пермь, 2011), IV-м международном конгрессе «Нейрореабилитация-2012» (Москва, 2012), научной сессии молодых ученых с международным участием «Молодые ученые – Здравоохранению Урала» (Пермь, 2012), всероссийской научно-практической конференции «Когнитивные функции и когнитивные нарушения в зеркале неврологии, нейропсихологии и психиатрии» (Пермь, 2012), II-ой научно-практической конференции «Актуальные проблемы неврологии» (Казахстан, 2012), всероссийской научно-практической конференции «Качество жизни пожилого пациента: нейрореабилитация и реабилитация при патологии движения» (Пермь, 2012), научной сессии молодых ученых с международным участием «Молодые ученые –

Здравоохранению Урала» (Пермь, 2013), межрегиональной научно-практической конференции «Когнитивные нарушения: эпидемия 21 века» (Пермь, 2013), III-ей научно-практической конференции «Актуальные проблемы неврологии» (Казахстан, 2013) региональной научно-практической конференции «Совершенствование геронтологической помощи в системе социального обслуживания. Основы профилактики в пожилом возрасте» (Тюмень, 2013), в рамках выставки Министерства здравоохранения Пермского края «Старшее поколение» (Пермь, 2013).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в т.ч. 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс МБУЗ «Городская поликлиника №3», ГУЗ "Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн" г. Перми, учебную деятельность кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, кафедры неврологии ФПК и ППС с курсом нейрореабилитологии ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава РФ».

**Личный вклад диссертанта в исследование.** Все этапы исследования, в т.ч. клиническое и нейропсихологическое обследование, статистическая обработка материала, обобщение и формулирование выводов выполнены лично автором.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СОСУДИСТЫХ И СМЕШАННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Эпидемиология и актуальность проблемы когнитивных нарушений.**

Нарушения когнитивных функций являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины ввиду своей высокой распространенности, медико-социальной и социально-экономической значимости, что, прежде всего, связано с увеличением продолжительности жизни и цивилизационными изменениями, произошедшими в последние десятилетия [13, 23, 55, 68, 104].

Согласно определению Н.Н. Яхно, под КН понимают субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средним возрастным и образовательным уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функций различной этиологии, влияющие на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [25]. Различают УКР, при которых отсутствуют нарушения повседневной активности, и тяжелые когнитивные нарушения (деменция), которые приводят к снижению качества жизни, нарушению бытовой, социальной и профессиональной деятельности человека, а в ряде случаев – к инвалидизации и полной зависимости от окружающих [2, 6, 13, 44, 47, 98, 99].

Эпидемиология КН остается не до конца изученной не только в России, но и во всем мире, вероятно, по причине существующей проблемы языковых и культурных барьеров, обуславливающих неодинаковый дизайн исследования и различия в критериях диагностики [13, 103, 141, 149]. По

данным различных исследований, распространенность тяжелых КН среди лиц старше 65 лет составляет 5-12% [55, 67, 69]. По общим оценкам, в настоящее время в мире насчитывается около 24 млн. больных с деменцией и в следующие 20 лет прогнозируется рост их числа более чем вдвое [46, 67, 117, 130]. Распространенность всех видов деменции почти в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин, что, вероятно, отражает большую продолжительность жизни женщин [36].

УКР выявляются у 10-15% пожилых лиц, встречаясь, таким образом, в 2-3 раза чаще, чем деменция, причем с возрастом распространенность УКР, как и деменции, экспоненциально растет [4, 74, 123]. Кроме того, риск развития деменции среди пациентов с УКР составляет до 10-15% в год, но в целом остается не изученным [44, 95, 99, 106].

Несмотря на то, что с нарушениями когнитивных функций врачи чаще сталкиваются у лиц пожилого и старческого возраста, они могут развиваться и в более молодом возрасте [7, 86, 139]. По данным популяционных исследований, в возрастной группе 30-64 года распространенность деменции составляет 54 случая на 100 тыс. населения, а в более узком возрастном интервале 45-64 года этот показатель равен 98 [83]. Важной особенностью развития деменции в молодом возрасте является более частое ее выявление у мужчин [121, 122].

Учитывая негативную тенденцию снижения средней продолжительности жизни в последнее десятилетие в России за счет повышения смертности лиц среднего возраста и увеличения доли населения пожилого возраста, вопрос о распространенности КН в нашей стране представляется особенно важным. Однако полноценных эпидемиологических исследований по изучению заболеваемости КН в нашей стране не проводилось [141]. Частично о распространенности КН в России можно судить исходя из половозрастной структуры населения, средних показателей распространенности и структуры деменции в большинстве европейских стран. Согласно данным Госкомстата, в 2007 г. в России проживало около 20

млн. пожилых лиц. Таким образом, ориентировочное число пациентов с деменцией в нашей стране составляет 1,5 млн. человек [13].

Среди причин развития деменции наиболее частой является БА, которая обуславливает 60% всех случаев тяжелых КН [67]. По данным различных исследований около 10-20 млн. людей в мире страдают этим заболеванием [130, 143]. В целом, БА выявляется у 4-10% пожилых лиц и у 25-40% лиц старческого возраста [69]. У женщин БА встречается чаще, особенно после 75 лет [130]. В США БА страдает более 5 млн. жителей, ее распространенность среди лиц старше 65 лет достигает 8%, к 2050 году прогнозируется пятикратное увеличение заболеваемости БА [27, 79]. В Европе, по данным 11 исследований, среди лиц старше 65 лет распространенность БА составляет 4,4% [115, 130]. Экстраполируя данные зарубежных исследований на население России пожилого возраста, можно заключить, что около 1 млн. человек в нашей стране страдают БА [13].

Данные об истинной распространенности КН, вызванных сосудистым поражением мозга, отсутствуют, что во многом объясняется трудностью и неоднозначностью их диагностики. По данным метаанализа Европейского исследования заболеваемость сосудистой деменцией составляет 17,6% от всех вариантов деменции [75]. Особенно высока частота постинсультных КН. КН той или иной степени тяжести выявляются у 2/3 пациентов, перенесших инсульт [124, 145]. Отечественными авторами показано, что в остром периоде ишемического инсульта, в том числе у лиц трудоспособного возраста и пациентов с легкой степенью тяжести инсульта, КН встречаются в 55-81% в зависимости от метода оценки [11]. Распространенность постинсультных КН претерпевает некоторые изменения со временем. Некоторые авторы приводят данные о развитии деменции у 5-32% и УКР у 45-80% больных уже в первые 3-6 месяцев после инсульта [51, 52, 53, 64, 78, 105, 112, 113, 114]. При этом через 1 год после перенесенного инсульта частота деменции достигает уже 8-26%, а через 5 лет – 32% [63, 64, 112, 114, 124]. В целом, в пятилетней перспективе после инсульта риск развития

тяжелых КН по сравнению с популяцией возрастает в 5 раз [112]. В ряде исследований показано, что постинсультные КН могут претерпевать редукцию, кроме того, возможно стабильное течение заболевания долгие годы [38, 59]. Достоверных данных о распространенности сосудистой деменции в России, основанных на популяционных исследованиях и применении современных критериев диагностики, также нет. Учитывая демографическое старение населения и недостаточность контроля над основными факторами риска цереброваскулярных заболеваний [120], вследствие чего увеличивается частота инсультов, можно полагать, что в России распространенность сосудистой деменции может быть выше, чем в развитых западных странах [3, 18]. По данным некоторых авторов, частота сосудистой деменции в нашей стране составляет 5,4% среди лиц старше 60 лет [2].

Смешанная деменция выявляется, по данным различных исследований, у 10-25% пациентов [80, 155]. Результаты патоморфологических исследований позволяют говорить о развитии наиболее частой формы смешанной деменции, характеризующейся сосудистым поражением мозга, сопровождающимся дегенеративной (альцгеймеровской) патологией [80, 96, 155]. Так, 50% больных с БА имеют ту или иную цереброваскулярную патологию, в то время как около 80% больных с сосудистой деменцией имеют альцгеймеровские изменения головного мозга [5, 80, 87, 155]. Если раньше считалось, что сочетание сосудистой и дегенеративной деменции выявляется редко, то в последние годы представления о распространенности смешанной деменции изменились, что можно объяснить общностью факторов риска, наличием общей наследственной предрасположенности, а также взаимодействием на уровне промежуточных звеньев патогенеза [80, 87, 96]. Примечательно, что по данным отечественных авторов, у каждого пятого пациента в остром периоде ишемического инсульта имеет место амнестический профиль КН, что позволяет предположить наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса [10].

Таким образом, эпидемиологические данные отражают медико-социальную значимость проблемы КН в силу ряда причин. В связи с повышением смертности лиц среднего возраста и увеличением доли населения пожилых лиц в структуре населения, которое происходит не только в развитых западных странах (на фоне увеличения средней продолжительности жизни) [84], но и в России (на фоне относительно низкой средней продолжительности жизни), можно ожидать увеличения распространенности КН, в том числе и деменции [9, 13, 130]. Кроме того, деменция накладывает особые обязательства на членов семьи больного, значительно снижая их трудовой потенциал, и ложится тяжким социально-экономическим бременем на общество в целом. БА связана с высоким потреблением медицинских услуг, как в результате прямых, так и косвенных затрат [71, 135] и занимает второе место по величине расходов на медицинскую и социальную помощь среди неврологических и психических расстройств [6, 67, 71]. Затраты на одного человека с деменцией составляют около 21 тыс. евро в год, в то время как недееспособность в результате болезни оценивается в 350 нетрудоспособных общих лет жизни на 100 тыс. человек [55, 153].

Несомненно, наличие тяжелого когнитивного дефицита связано с негативным прогнозом для больного, а именно, со снижением комплаенса в лечении сопутствующих заболеваний (зачастую, жизнеугрожающих), значительной степенью зависимости от окружающих и низкой функциональной активностью. В связи с этим, особенно актуальным представляется вопрос своевременной диагностики КН, особенно в России, так как диагноз деменции в нашей стране значительному числу пациентов не ставится или ставится недопустимо поздно [9, 13]. Распознавание клинических и лабораторных маркеров рассматриваемых состояний и их дифференциальная диагностика остается во многом нерешенной проблемой как в неврологии и нейрогериатрии в целом, так и дементологии в частности [116].

При этом очевидно, что относительно простые, но эффективные инструменты дифференциальной диагностики КН должны быть в первую очередь в руках врачей-неврологов первичного звена медицинской помощи и специализированных приемов, которые имеют возможность осуществлять диагностику дементирующих заболеваний в широких массах населения. Однако до сих пор не найден эффективный инструмент для дифференциальной диагностики КН. В силу вышесказанного, разработка клиничко-лабораторного алгоритма дифференциальной диагностики когнитивных нарушений, предназначенного для использования специалистами неврологами специализированных приемов и амбулаторного звена медицинской помощи, представляется актуальной медицинской задачей.

## **1.2. Нейропсихологическая характеристика болезни Альцгеймера**

Важным этапом клинического анализа КН является выявление их качественных особенностей, которые определяются нейропсихологическим механизмом формирования когнитивных расстройств. В основе современной отечественной нейропсихологии лежит учение А.Р. Лурия о структурно-функциональных блоках головного мозга [16]. В интерпретации О.С. Левина, поражение I функционального блока (энергетического), включающего неспецифические структуры среднего и промежуточного мозга и связанные с ними медиобазальные отделы лобных долей, приводит к нарушению активационных процессов и развитию КН нейродинамического характера, проявляющихся нарушением внимания, модально-неспецифическими нарушениями памяти и психомоторной замедленностью. При поражении II функционального блока (приема, обработки и хранения информации), к которому относятся структуры теменных, височных и затылочных долей коры, развиваются операциональные нарушения, включающие нарушение речи, праксиса, гнозиса, модально-специфические нарушения памяти. Поражение III функционального блока (программирования, регуляции и

контроля деятельности) приводит к развитию дизрегуляторного синдрома, обусловленного нарушением деятельности фронто-стриарной системы (префронтальный отдел лобных долей и базальные ганглии). При деменции той или иной степени страдают функции всех трех структурно-функциональных блоков, однако соотношение дисфункции блоков при различных заболеваниях различается и меняется со временем, что отражает их патоморфоз [13].

Известно, что БА более чем в половине случаев манифестирует нарушениями памяти [5, 6, 68, 70, 133]. Это явление отражает опережающее поражение медиальных отделов височных долей, т.е. речь идет о повреждении II функционального блока. При нейропсихологическом исследовании выявляются мнестические расстройства в виде нарушения как воспроизведения (особенно отсроченного), так и узнавания предъявляемого материала, что обусловлено дефектом кодирования, хранения и извлечения информации. По мере вовлечения конвекситальных отделов височных долей присоединяются нарушения речи по типу акустико-мнестической афазии, семантической афазии и относительно раннее нарушение речевой активности (прежде всего семантической категориальной беглости речи) [6, 13]. Поражение гиппокампа, а также нарушения корково-корковых связей между височной и теменной корой и холинергическая денервация теменной коры приводят к зрительно-пространственным дисгностическим и диспрактическим нарушениям [21, 118, 151]. На поздних этапах болезни по мере прогрессирования дегенеративного процесса и распространения его на все новые области коры головного мозга происходит дальнейшее усугубление когнитивного дефекта. Нередко отмечается анозогнозия, что представляет определенные диагностические и лечебные трудности [30, 102].

Таким образом, БА свойственен значительный нейропсихологический патоморфоз, который затрудняет диагностику. Можно предположить, что специфическая динамика когнитивного дефицита представляет даже большую диагностическую ценность, чем его единовременный «срез».

Очевидно, что верное суждение о диагнозе возможно лишь в случае, когда имеется возможность наблюдения больного, начиная с ранних этапов заболевания. В реальной же клинической практике врач, как правило, не имеет возможности оценить естественное течение заболевания и сталкивается с его текущими проявлениями, которые, как было показано выше, зачастую, не специфичны. Данный феномен остается до конца не изученным, но требует особого внимания при создании алгоритма дифференциальной диагностики.

### **1.3. Нейропсихологическая характеристика сосудистых когнитивных нарушений**

Сосудистая деменция представляет собой гетерогенную группу заболеваний. С позиции отечественной клинической практики целесообразнее рассматривать указанные когнитивные нарушения в рамках основных форм цереброваскулярной патологии: инсульт и ДЭ. Для сосудистых когнитивных нарушений, связанных с каждым из вариантов повреждения мозга, характерно нарушение регуляторных функций, отражающих поражение фронто-стриарных, фронто-лимбических и таламо-кортикальных кругов, которое наилучшим образом коррелирует с состоянием повседневной активности и качеством жизни пациентов [13, 40, 58, 70, 152].

В целом, нейропсихологический профиль сосудистой деменции более полно изучен при ДЭ, чем при инсульте. Деменция, связанная с ДЭ, составляет до 70-80% случаев сосудистой деменции и характеризуется постепенным развитием когнитивного дефицита, растянутым во времени [15]. В нейропсихологическом профиле таких больных отражена подкорково-лобная дисфункция с ранним развитием нейродинамических, регуляторных когнитивных и поведенческих нарушений [5, 14, 24, 54, 101, 132]. При этом нейропсихологические симптомы лобной дисфункции преобладают над нарушениями памяти, что является достаточно информативным в отношении

дифференциальной диагностики сосудистых КН и БА [91]. На патоморфозе КН основывается определение стадийности ДЭ. Так, на ранней стадии заболевания преобладают нейродинамические нарушения, а при дальнейшем прогрессировании процесса к ним присоединяются регуляторные расстройства. У больных отмечается снижение времени реакции, трудности концентрации внимания, нарушение абстрактного мышления, нарушение программирования и структурирования действий, снижение инициативности, расстройство социального поведения, персеверации [24, 68, 85]. По мере усугубления когнитивного дефицита, отмечается отсутствие критики к своему состоянию, снижение мотивации, нарушение повседневной активности.

Нарушение памяти при данном типе сосудистых КН менее выражены, чем при БА, и имеют вторичный характер, о чем свидетельствует недостаточность активного воспроизведения при сохранности запоминания и хранения информации. Сохранность следа памяти проявляется впоследствии спонтанным воспоминанием или при облегчении условий воспроизведения (при помощи подсказки или альтернативном выборе). Считается, что в основе данного типа мнестических расстройств также лежат дисфункция лобных долей головного мозга и нарушение связи с подкорковыми структурами и гиппокампом [20, 85, 116, 144]. При сосудистой деменции могут выявляться достаточно выраженные нарушения пространственного гнозиса и праксиса, связанные с трудностью планирования и организации деятельности, но также имеющие вторичный характер по отношению к нарушениям регуляции произвольной деятельности. Наличие первичных нарушения праксиса, гнозиса и речи при подкорковом варианте сосудистых КН в большинстве случаев указывает на протекание дополнительного сопутствующего нейродегенеративного (чаще альцгеймеровского) процесса [6].

Постинсультную деменцию принято диагностировать при наличии ее временной связи с клинически явными эпизодами острого нарушения

мозгового кровообращения. Скорость прогрессирования когнитивного дефекта в среднем ниже, чем при БА [70, 125]. Клиника постинсультных КН разнообразна и зависит от локализации очага инсульта. Однако, наиболее характерными чертами постинсультных КН, как на стадии УКР, так и на стадии деменции, являются нейродинамические нарушения и регуляторная дисфункция с вторичным вовлечением других когнитивных доменов [11, 19, 70, 144]. В целом, регуляторная дисфункция включает в себя как нарушение поведения, так и когнитивный дефицит, наиболее специфичными проявлениями которого являются нарушение инициации и подавление ответной реакции, снижение фокусирования, поддержания и разделения внимания, нарушение решения проблем и координации задач, снижение когнитивной гибкости и затруднение построения стратегий, генерирования задач [68]. КН в остром периоде инсульта характеризуются гетерогенным нейропсихологическим профилем, подразумевающим интерференцию острого ишемического и нейродегенеративного процессов [10, 11, 12]. Гетерогенность и естественное течение сосудистых КН в аспекте создания эффективных клинических инструментов диагностики остается не вполне изученными. Данный факт необходимо также учитывать при создании дифференциально-диагностического алгоритма.

#### **1.4. Нейропсихологическая характеристика смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений**

В последнее время активно обсуждается вопрос взаимосвязанности нейродегенеративного процесса, в частности БА, и сосудистых КН. На патогенетическом уровне данная коморбидность может быть связана с развивающейся амилоидной ангиопатией и общими факторами риска [127]. Кроме того, считается, что именно нейродегенеративный процесс в смешанных случаях служит основным «мотором» прогрессирования КН [13].

Нейропсихологический профиль смешанных сосудисто-дегенеративных КН остается мало изученным. Обязательными для данного

типа КН являются нарушения памяти, аналогичные таковым при БА. Свойственные БА симптомы дисфункции теменно-височных отделов головного мозга (нарушение пространственной ориентации и амнестическая афазия) при смешанных сосудисто-дегенеративных КН встречаются редко [87].

Наличие сосудистого процесса может способствовать раннему дебюту БА, развитию более выраженных дизрегуляторных нарушений [88, 127]. По данным некоторых авторов, наличие дизрегуляторных КН на стадии легкой и умеренной деменции является наиболее надежным признаком смешанного характера патологического процесса [6]. Однако на более позднем этапе развития БА сосудистые изменения могут утрачивать влияние на течение заболевания и нейропсихологический профиль [35, 140]. У пациентов с обширным лейкоареозом выявляется нейропсихологический профиль, характерный для ДЭ, т.е. выраженный дизрегуляторный дефект при относительной сохранности памяти. В то время как для пациентов с легким лейкоареозом, наоборот, характерно выраженное снижение памяти при умеренной регуляторной дисфункции, что более характерно для БА [26, 89]. В целом, можно заключить, что проблема смешанных сосудисто-дегенеративных КН представляется краеугольным камнем современной дементологии. Феноменология данного типа КН, как и их естественное течение, мало изучены. При этом выявление коморбидности двух патологических процессов в отношении построения терапевтических стратегий трудно переоценить.

### **1.5. Нейропсихологическая характеристика различных типов умеренных когнитивных расстройств**

УКР определяются как нарушения в одной или нескольких когнитивных сферах, выходящие за рамки возрастной нормы, не приводящие к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни, но вызывающие затруднения при осуществлении сложных видов деятельности,

приобретении новых навыков и обучении [6], а также характеризующиеся относительной сохранностью критики к ограниченности своих когнитивных возможностей и способности к компенсации когнитивного дефекта [32]. Поэтому проблема ранней диагностики УКР с целью как можно раннего назначения терапии является чрезвычайно актуальной [8].

Ряд исследователей рассматривают УКР как проявление возрастных изменений головного мозга, подтверждением тому служат, в частности, данные отечественных авторов о наличии структурных признаков повреждения пирамидных нейронов в гиппокампах лиц пожилого и старческого возраста [1]. С другой стороны, указанное состояние рассматривается в качестве продромальной фазы дементирующих заболеваний, которая может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет [6, 156]. УКР имеют различный нейропсихологический профиль и вариабельное течение, за которыми стоит нозологическая разнородность познавательного дефицита. На основании этих различий в предложенной R.C.Petersen концепции «mild cognitive impairment» УКР были разделены на моно- и мультифункциональный типы [47, 98]. Развивая этот подход, R.C.Petersen выделил четыре основных типа УКР: амнестический монофункциональный, амнестический мультифункциональный, неамнестический мультифункциональный и неамнестический монофункциональный [47, 99]. Однако в данной классификации не учитываются характер мнестических нарушений и возможность взаимодействия когнитивных функций. Эти коррективы нашли выражение в классификации, предложенной О.С. Левиным, согласно которой выделены следующие типы УКР: дисмнестический, дизрегуляторный (лобный) и комбинированный (мультифункциональный) и умеренное когнитивное расстройство с преобладающим нарушением какой-либо другой когнитивной сферы [13]. При выделении различных типов речь идет о доминировании того или иного типа нарушений, так как в чистом виде монофункциональный вариант наблюдается относительно редко. Выявление не только умеренного

когнитивного снижения как такового, но и определение его нейropsychологического, а стало быть, и патогенетического варианта представляется чрезвычайно важным ввиду того, что мировой тренд в поиске превентивных и терапевтических воздействий при дементирующих заболеваниях сместился именно в сторону доклинических и ранних клинических стадий [119]. Несмотря на это, с высокой степенью надежности отождествить рассмотренные варианты УКР с видом патологического процесса (БА, сосудистый процесс или их сочетание) на основании лишь клинических данных не представляется возможным. Исходя из этого, проведение детального нейropsychологического обследования и установление варианта УКР необходимо в первую очередь для категоризации пациентов в группы риска и организации более пристального когнитивного мониторинга. Тем не менее, нейropsychологическая характеристика и категоризация УКР в доступной литературе представлены крайне ограниченно. Таким образом, высокую актуальность приобретает разработка компактного, но информативного протокола обследования, который мог бы быть использован для решения указанной выше задачи.

### **1.6 Биологические маркеры болезни Альцгеймера, сосудистых и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушениях**

Роль биомаркеров в нозологической диагностике деменций и тем более умеренных когнитивных нарушений окончательно не определена [61,108]. Считается, что в пользу ранней стадии БА могут свидетельствовать положительные результаты тестов на биомаркеры дегенеративного процесса в цереброспинальной жидкости (снижение уровня  $\beta$ -амилоида 1-42 более чем на 50%, повышение более чем в два раза уровня  $\tau$ -протеина и фосфорилированного  $\tau$ -протеина) [37, 48, 142]. При одновременном исследовании двух указанных биомаркеров чувствительность достигает 95%, а специфичность – 83% [65]. Однако высокая стоимость, ограниченная доступность и инвазивность метода являются значимыми ограничителями к

его применению в широкой практике. Идеальным решением могло бы быть развитие метода популяционного скрининга, связанного с исследованием крови и обладающего высокой пропускной способностью [39]. Кроме того, в литературе имеются данные об изменении уровня вышеуказанных биомаркеров у части больных с сосудистыми и иными формами деменции, что также затрудняет диагностику. Исследование содержания в цереброспинальной жидкости других потенциальных биомаркеров, таких как нейромедиаторы, нейропептиды, аминокислоты и продукты их метаболизма, считается, не имеет диагностического значения [65].

Существует явная необходимость в широкодоступных, недорогих и надежных методах дифференциальной диагностики КН. Одним из направлений исследований в этой области является изучение биомаркеров крови. В отношении БА был разработан ряд дорогих и / или инвазивных методов определения предполагаемых маркеров заболевания, полученных с помощью методов магнитно-резонансной томографии (уменьшение объема медиальных отделов височных долей, гиппокампов) и позитронно-эмиссионной томографии (наличие  $\beta$ -амилоида в веществе головного мозга), и тех, которые требуют сбора спинномозговой жидкости путем люмбальной пункции. Хотя и было показано, что эти биомаркеры связаны с патофизиологией БА [93, 148], трудоемкость и дороговизна их определения ограничивают их использование сугубо научными целями. Остается острая необходимость в менее дорогостоящих и инвазивных, определяемых в крови (сыворотке или плазме) биомаркерах, которые могут помочь в ранней диагностике БА и в прогнозировании течения заболевания [128]. Исследовано множество биомаркеров крови:  $\beta$ -амилоид и  $\tau$ -протеин [29, 33, 34, 62, 110]; маркеры воспаления; маркеры окислительного стресса; маркеры митохондриальной дисфункции; маркеры травмы нейронов и микрососудов [73, 94, 100, 107, 126, 134]. К сожалению, пока ни один из вышеуказанных биомаркеров не предоставляет достоверной диагностической информации.

Показано, что одним из патофизиологических признаков БА является хроническое нейровоспаление, которое может вносить свой вклад в прогрессирование амилоидных бляшек и нейродегенерацию [28, 76, 77]. Исходя из этого, одним из возможных биомаркеров БА могут быть рецепторы конечных продуктов гликозилирования (RAGE - receptor for advanced glycation end products), являющиеся мультилигандом трансмембранного гликопротеина типа I, принадлежащего к суперсемейству иммуноглобулина. RAGE является рецептором для  $\beta$ -складчатых фибрилл, структур, которые характерны для амилоида. Как известно,  $\beta$ -амилоид служит основным компонентом нейродегенеративных бляшек при БА. В свою очередь, RAGE связаны с  $\beta$ -амилоидом и определяются в мозге больных БА в повышенных количествах. В нейронах и эндотелии микрососудов головного мозга были найдены RAGE, которые вовлечены в прогрессирование провоспалительных и нейротоксичных реакций при БА [72]. Взаимодействие  $\beta$ -амилоида с RAGE, происходящее в эндотелиальных клетках, нейронах и микроглии, приводит к генерации активных форм кислорода и продукции провоспалительных факторов, т.е. активации возможных механизмов, лежащих в основе связанной с нейродегенерацией при БА.

Одной из секреторных изоформ RAGE является т.н. растворимая (внеклеточная) форма – sRAGE (soluble of receptor for advanced glycation end products), которой не хватает трансмембранного домена и поэтому она циркулирует в плазме крови. Соревнуясь с клеточной поверхностью RAGE для связывания лиганда, sRAGE может способствовать устранению или нейтрализации циркулирующих лиганд, функционируя в качестве приманки [131], и обладает способностью ингибировать RAGE-опосредованные патологические эффекты [60]. Таким образом, sRAGE может отражать некоторые периферические черты патофизиологического процесса болезни Альцгеймера [49].

В доступной литературе представлены ограниченные данные о клинической значимости sRAGE в диагностике тех или иных заболеваний, в том числе сосудистых осложнений при сахарном диабете, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, воспалительных и аутоиммунных расстройств, течения опухолевого процесса [55, 66, 129, 146, 154].

В частности, ряд исследований посвящен изучению уровня рецептора при сосудистых заболеваниях. Клинические исследования недавно показали, что более высокие уровни sRAGE в плазме связаны с уменьшенным риском атеросклероза и гипертонической болезни [50, 66]. Показано, что снижение уровня циркулирующего sRAGE наблюдается у мужчин с ишемической болезнью сердца, не страдающих диабетом [57, 111]. Также, проводилось изучение уровня sRAGE в плазме у больных с инсультом, которое показало, что при данной патологии уровень рецептора в крови выше, чем у здоровых лиц [92].

Другое исследование показало, что более высокий уровень sRAGE в плазме ассоциирован со снижением риска развития заболеваний, связанных с хроническим воспалением и окислительным стрессом [131]. Данные процессы играют важную роль в развитии и прогрессировании диабетической микро-и макроангиопатии. Так, было показано, что снижение уровня sRAGE приводит к увеличению риска развития нефропатии и альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [31, 146].

sRAGE был также оценен как возможный биологический маркер для нейродегенеративных и нейровоспалительных заболеваний. Например, низкий уровень sRAGE в плазме был связан тяжестью течения рассеянного склероза и частотой его рецидивов [146].

Лишь несколько исследований посвящены изучению уровня sRAGE при дементирующих заболеваниях. В недавней работе Liang F. было показано, что уровень sRAGE в плазме снижен у пациентов с БА [49]. Интересно, что другое исследование продемонстрировало повышенный

уровень sRAGE в плазме у долгожителей, на основании чего можно предположить, что высокий уровень sRAGE в плазме может быть маркером интеллектуального долголетия человека [66]. Результаты представленных выше исследований позволяют рассматривать sRAGE в качестве эндогенной противовоспалительной молекулы, оказывающей протекторный эффект при различных возраст-ассоциированных заболеваниях.

Наиболее важным исследованием, задавшим вектор для нашей работы, явилось исследование Emanuele E. et al. (2005), целью которого было оценить роль sRAGE как биомаркера БА и СоД [41]. Данное исследование так же основывалось на когорте амбулаторных пациентов специализированных приемов. Результаты исследования показали, что уровень sRAGE в плазме у пациентов с БА снижен не только по сравнению с контролем, но и по сравнению с больными с СоД. Недостатком исследования, на наш взгляд, является использование для количественной характеристики когнитивной сферы лишь теста MMSE, детального же нейропсихологического исследования не проводилось, что не позволило соотнести уровень данного показателя с когнитивным статусом пациентов. Исходя из этого, актуальным представляется исследование уровня рецепторов среди пациентов с БА и СмКН с детальной характеристикой познавательной сферы.

Таким образом, на основании проведенного литературного обзора можно заключить, что выполнение исследования, раскрывающего характеристику нейропсихологического профиля и динамику когнитивных нарушений в ассоциации с уровнем sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и разработка клинко-лабораторного алгоритма дифференциальной диагностики данных видов КН является важным и своевременным.

## **ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### ***2.1. Общая характеристика наблюдений***

Исследование проводилось на базе Центра когнитивных нарушений г. Перми в период с 2011 по 2014 годы. В исследование включен 251 пациент с КН, среди которых у 124 (49%) обследуемых было выявлено УКР и у 127 (51%) – синдром деменции. Для определения содержания уровня растворимой (внеклеточной) формы рецепторов конечных продуктов гликозилирования (sRAGE) в сыворотке крови была выделена опытная группа из 15 пациентов с вероятной болезнью Альцгеймера и 15 пациентов со смешанной сосудисто-дегенеративной деменцией, контрольную группу составили 10 сопоставимых по полу и возрасту лиц без диагностированных когнитивных нарушений.

С целью стандартизации исследования были использованы критерии включения и исключения пациентов в исследование.

Критериями включения пациентов в исследование явились:

1. Наличие у пациента когнитивных нарушений в стадии умеренных или тяжелых когнитивных нарушений;
2. Сохранный уровень сознания на момент проведения нейропсихологического исследования;
3. Подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании самим пациентом или сопровождающим его лицом.

Критериями исключения пациентов из исследования явились:

1. Наличие соматической патологии в стадии декомпенсации;
2. Наличие иных психических заболеваний в анамнезе;
3. Наличие тяжелых черепно-мозговых травм в анамнезе;
4. Прием препаратов, снижающих когнитивные функции;
5. Невозможность достаточного вербального контакта.

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, удовлетворяли критериям включения. Среди них было 132 (53%) мужчины и 119 (47%) женщин в возрасте от 30 до 86 лет. Распределение обследуемых лиц по половозрастному признаку представлено в табл. 1.

**Таблица 1. Распределение пациентов обследуемой группы по полу и возрасту**

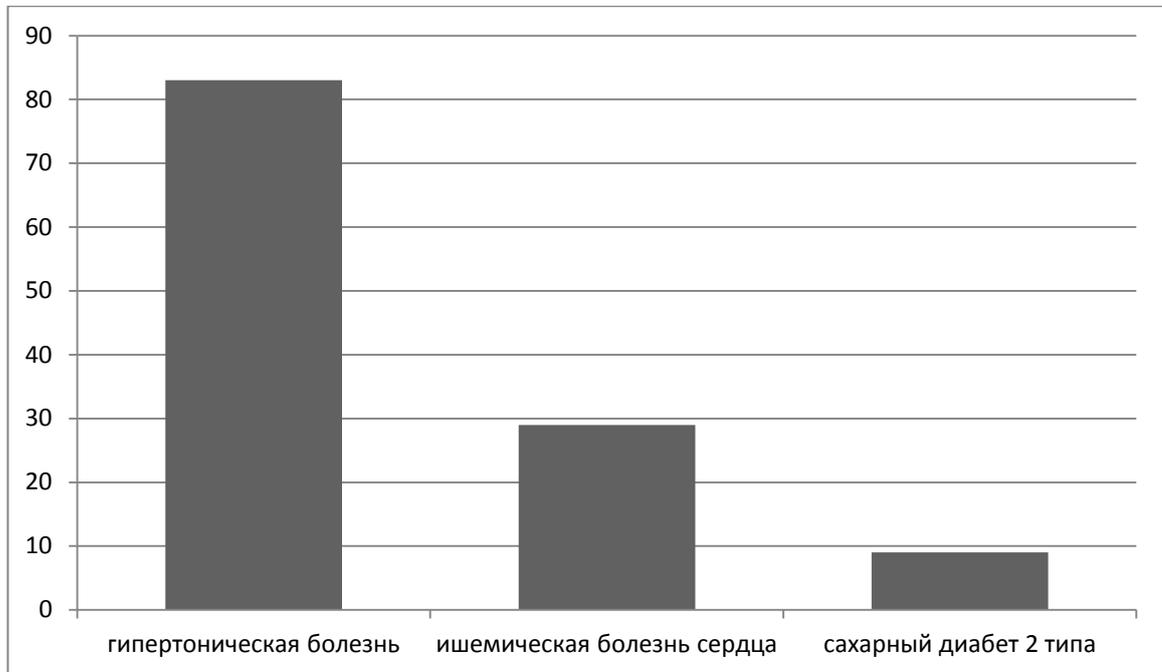
Возрастная группа	Всего пациентов	Мужчины	Женщины
30-39	3 (1%)	1 (0,5%)	2 (1%)
40-49	12 (5%)	12 (5%)	0 (0%)
50-59	54 (22%)	42 (17%)	12 (5%)
60-69	45 (18%)	32 (13%)	13 (5%)
70-79	111 (44%)	36 (14%)	75 (30%)
80 и старше	26 (10%)	9 (3,5%)	17 (6%)
Всего	251 (100%)	132 (53%)	119 (47%)

Средний возраст в обследуемой группе составил  $67,29 \pm 11,15$  лет ( $M \pm StD$ ). Женщины были в среднем на 8 лет старше мужчин:  $71,68 \pm 9,28$  и  $63,34 \pm 11,19$  лет соответственно ( $p < 0,0001$ ). В обследуемой группе в целом, а также среди женщин преобладали больные в возрасте от 70 до 79 лет, тогда как среди мужчин преобладали пациенты в возрасте от 50 до 59 лет.

По уровню образования распределение обследуемых лиц было следующим: 36,2% пациентов имели высшее, 25,7% – среднее специальное, 25,7% – полное среднее, 12,4% – неполное среднее образование.

Проводился сбор жалоб самого пациента и указаний сопровождающих лиц на наличие КН, анамнестических данных с занесением социально-демографических характеристик, сопутствующих заболеваний, принимаемых лекарственных препаратов в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались гипертоническая болезнь – 207 пациентов (83%), ишемическая болезнь сердца – 72 пациентов (29%), сахарный диабет 2 типа – 23 пациентов (9%) (рис. 1).



**Рисунок 1. Частота встречаемости основных сопутствующих заболеваний**

123 пациента (49%) перенесли инсульт, 21 из них (17%) находились в раннем восстановительном периоде, 76 (62%) – в позднем восстановительном периоде, у 26 пациентов (21%) наблюдались резидуальные явления инсульта. 94 пациента (76%) перенесли единственный, 29 больных (24%) – повторный инсульт.

## ***2.2. Нейропсихологическое обследование***

Всем пациентам проводилось комплексное нейропсихологическое обследование с применением следующих тестов и шкал: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобных тестов (FAB), тест рисования часов (ТРЧ) и тест «5 слов» (ТПС), которые представлены в виде

стандартизированного протокола обследования пациента Центра когнитивных нарушений г. Перми (приложение 1). Пациентам, подвергшимся исследованию уровня sRAGE в сыворотке крови, проводилось расширенное нейропсихологическое обследование, включавшее вышеуказанные шкалы и тесты, а также монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA) (приложение 2), тест на категориальную вербальную беглость (ВБ), гериатрическую шкалу депрессии из 15 вопросов (ГШД) (приложение 3), шкалу самооценки апатии (AES-SELF-RATED) (приложение 4) и проводилась оценка функционального статуса при помощи шкалы повседневной активности (Lawton, Brody, 1969) (приложение 5) [6, 8, 13].

Оценивалось состояние четырех когнитивных доменов: память, речь, зрительно-пространственные и регуляторно-динамические функции.

Степень выраженности КН рассчитывалась при помощи тестов MMSE и FAB. Учитывая гетерогенность исследуемой группы, в качестве оценочного принимался наименьший результат одного из вышеуказанных тестов. Градация результатов данных шкал выполнялась согласно рекомендациям О.С. Левина [13] с дополнениями.

### ***2.3. Общеклинические лабораторные и инструментальные методы исследования***

На момент исследования пациенты имели результаты стандартных лабораторных методов исследования: общий анализ крови (число эритроцитов, содержание гемоглобина, общее число лейкоцитов, число эозинофилов, палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, гематокрит, СОЭ), биохимический анализ крови (содержание глюкозы, общего холестерина, общего билирубина, прямого билирубина, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, общего белка, скорости клубочковой фильтрации); результаты инструментальных исследований: ЭКГ, ультразвуковая доплерография экстракраниальных

сосудов (УЗДГ), компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга.

#### ***2.4. Определение уровня sRAGE в сыворотке крови***

У 30 пациентов с диагнозом «вероятная болезнь Альцгеймера» и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями определялся уровень рецепторов конечного продукта гликозилирования sRAGE в сыворотке крови методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Human RAGE Immunoassay» (Quantikine ELISA, Minneapolis, USA). Сбор образцов проводился с учетом соблюдения всех гигиенических норм следующим образом: венозная кровь забиралась в стерильные вакуумные пробирки для сепарации сыворотки, оставлялась для свертывания на 30 минут при комнатной температуре, далее центрифугировалась в течение 15 минут при 1000 g, после чего по 0,5 мл сыворотки собирались в две идентичные стерильные пробирки. Хранение образцов проводилось при температуре от -22 до -26°C. Непосредственно анализ образцов проводился в специализированной клинико-диагностической лаборатории ООО «МедЛабЭкспресс» г. Перми.

#### ***2.5. Применение диагностических критериев***

Синдромальный диагноз «умеренные когнитивные расстройства» устанавливался на основании диагностических критериев Европейского консорциума по болезни Альцгеймера (2005) [97], отражающих модифицированные диагностические критерии синдрома УКР, предложенные Petersen R.S. и Touchon J. [109]. Данные критерии включают:

1. Когнитивные нарушения, о которых сообщает пациент и/или лица из его ближайшего окружения;

2. Свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения;

3. Объективные проявления нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи нейропсихологических тестов;

4. Отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности. Однако могут отмечаться нарушения в сложных видах деятельности;

5. Отсутствие деменции.

Диагноз «вероятная болезнь Альцгеймера» устанавливался на основании рекомендаций Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS) по диагностике и лечению БА [56], а также, рекомендаций Национального института по проблемам старения и Ассоциации Альцгеймера по диагностике болезни Альцгеймера [138, 147], в которых впервые за 27 лет были пересмотрены диагностические критерии болезни Альцгеймера NINCDS-ADRDA [42]. Согласно данным рекомендациям для исследования были использованы диагностические критерии «вероятной болезни Альцгеймера», которые соответствуют критериям деменции и характеризуются постепенным началом, прогрессирующим течением, нарушением преимущественно памяти (при амнестическом варианте) или речевых или зрительно-пространственных или исполнительных функций (при неамнестическом варианте).

Диагноз «сосудистая деменция» устанавливался на основании диагностических критериев NINDS-AIREN [150]:

1. Наличие деменции;

2. Наличие фокальных знаков при неврологическом осмотре, таких как гемипарез, слабость лицевой мускулатуры, симптом Бабинского, чувствительные нарушения, гемианопсия, дизартрия и т.д., связанные с инсультом;

3. Наличие соответствующих сосудистому поражению изменений на КТ или МРТ;

4. Взаимосвязь между деменцией и ЦВЗ, заключающаяся в одном или более из следующих факторов: начало деменции в пределах 3 месяцев после распознанного инсульта, внезапное ухудшение когнитивных функций, флуктуирующее, ступенчатое прогрессирование когнитивного дефицита.

Существует несколько предложенных вариантов критериев «смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений», но все еще остается неразрешенным вопрос о самостоятельности этого термина [82]. Например, в классификации CERAD [137] понятие «смешанная деменция» отсутствует, тогда как в критериях ADDTC сосудистые заболевания в дополнении к болезни Альцгеймера могут быть связаны данной формулировкой диагноза [45]. В уже упомянутых критериях NINDS-AIREN термин «болезнь Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием» относится к клиническим критериям диагноза «возможная болезнь Альцгеймера» у пациентов, которые имеют клинические и/или нейровизуализационные признаки цереброваскулярного заболевания [150].

Таким образом, на основании анализа существующих клинических рекомендаций можно констатировать, что общепринятых и валидизированных диагностических критериев смешанной деменции не существует. Поэтому в нашей работе мы устанавливали диагноз «смешанные когнитивные нарушения» у тех пациентов, у которых имелась «вероятная болезнь Альцгеймера» и характерные нейровизуализационные и/или клинические признаки перенесенного острого или хронического цереброваскулярного заболевания.

## ***2.6. Методы статистической обработки***

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. С учетом характера и особенностей распределения анализируемых

показателей применялись параметрические (среднее значение, стандартное отклонение, t-тест) и, преимущественно, непараметрические (медиана, интерквартильный размах) методы. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, двух зависимых групп – по критерию Уилкинсона. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмана. Также использовался дисперсионный анализ ANOVA. Критерием статистической значимости получаемых результатов считалась величина  $p < 0,05$ .

Для решения проблемы шкалирования при сопоставлении нейропсихологических профилей пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-нейродегенеративными когнитивными нарушениями проводилась стандартизация, в частности, ее простой метод – нормализация переменных, приводящая все переменные к стандартной z-шкале:

$$Z = \frac{x - \mu}{\sigma},$$

где  $x$  – нормализуемое значение,  $\mu$  – среднее арифметическое распределения,  $\sigma$  – стандартное отклонение распределения.

### ГЛАВА 3. НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СОСУДИСТЫМИ И СМЕШАННЫМИ СОСУДИСТО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

*3.1. Сравнительная характеристика клинических проявлений и нейропсихологического профиля когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на идентичных стадиях познавательного дефицита*

#### *3.1.1. Сравнительная характеристика клинических проявлений*

Была проанализирована общая структура и сравнительная характеристика клинико-поведенческих и функциональных нарушений обследованных пациентов, которая представлена в табл. 2.

**Таблица 2. Структура клинико-поведенческих и функциональных нарушений обследованных пациентов**

Клинические признаки	БА		СоКН		СмКН		Общие данные	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Жалобы</i>								
Снижение памяти	39	31	23	18	58	46	120	95
Головокружение	16	13	14	11	38	30	68	54
Головная боль	20	16	13	10	30	24	63	50
Снижение внимания	22	17	10	8	24	19	56	44
Снижение критики	17	13	5	4	23	18	45	35

Трудности в подборе слов	10	8	8	6	18	14	36	28
Неустойчивость при ходьбе	4	3	6	5	20	16	30	24
Затруднение при счете	5	4	1	1	5	4	11	9
<i>Неврологические нарушения</i>								
Пирамидные знаки	0	0	12	9	6	5	18	14
Постуральные нарушения	8	6	7	6	3	2	18	14
Дисфазия	0	0	5	4	6	5	11	9
Дизартрия	0	0	3	2	6	5	9	7
Атактический синдром	1	1	4	3	4	3	9	7
Нейрогенные нарушения мочеиспускания	3	2	2	2	4	3	9	7
Псевдобульбарные нарушения	0	0	3	2	5	4	8	6
<i>Аффективные нарушения (на основании жалоб и анамнеза)</i>								
Эмоциональная лабильность	7	6	3	2	13	10	23	18
Снижение настроения	7	6	3	2	4	3	14	11
Раздражительность и агрессия	1	1	2	2	8	6	11	9
Повышенная тревожность	4	3	0	0	2	2	6	5
<i>Поведенческие и психотические нарушения</i>								

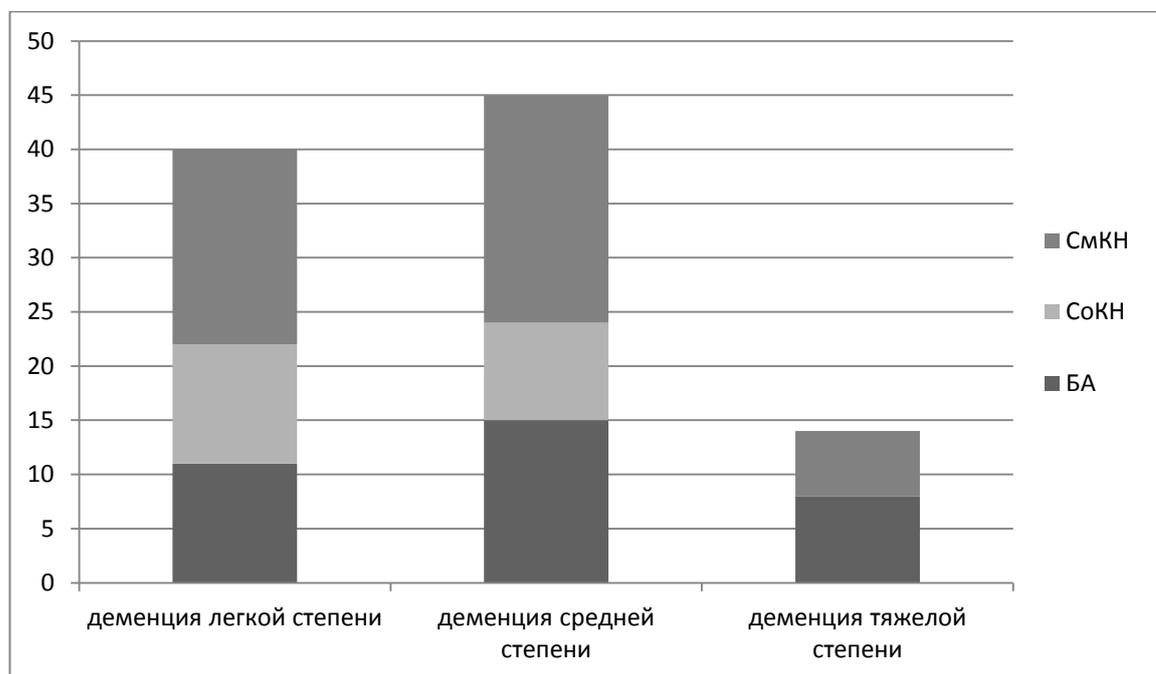
Нарушение восприятия	6	5	2	2	3	2	11	9
Бред	3	2	0	0	1	1	4	3
<i>Функциональные нарушения (на основании жалоб и анамнеза)</i>								
Нарушение профессиональной адаптации	7	6	21	16	75	59	103	81
Нарушение социальной адаптации	31	24	18	14	48	38	97	76
Нарушение бытовой адаптации	18	14	6	5	31	24	55	43

Таким образом, на основании опроса пациентов и их родственников было выявлено, что наиболее частыми жалобами являются снижение памяти, головокружение и головная боль. В структуре неврологических проявлений преобладали односторонняя или двусторонняя пирамидная недостаточность и постуральные нарушения. Среди аффективных нарушений доминировали жалобы на эмоциональную лабильность и снижение настроения, среди поведенческих и психотических феноменов – расстройство восприятия у больных деменцией. При субъективной оценке самих пациентов и лиц, их сопровождающих, большинство обследуемых имели трудности в социальной и профессиональной адаптации, некоторые – в выполнении повседневных действий.

### ***3.1.2. Общая характеристика когнитивной сферы***

Была выявлена следующая структура КН по выраженности: КН уровня деменции легкой степени – у 52 пациентов (41%), из них БА у 15 больных, СоКН у 14 больных, СмКН у 23 больных; уровня деменции средней степени – у 58 пациентов (46%), из них БА у 19 больных, СоКН у 12 больных, СмКН

у 27 больных; уровня деменции тяжелой степени – у 17 пациентов (13%), из них БА у 10 больных и СмКН у 7 больных (рис. 2).



**Рисунок 2. Структура когнитивных нарушений по степени выраженности и причине**

Таким образом, среди пациентов с КН уровня деменции легкой и средней степени преобладали больные со СмКН, тогда как на стадии деменции тяжелой степени доминировали больные с БА. Относительно равное соотношение БА и СоКН было выявлено лишь на стадии деменции легкой степени, на стадии умеренной деменции преобладала БА, на стадии деменции тяжелой степени больных с СоКН не было. Выявленная нами структура, во-первых, подтверждает данные о значительной доле СмКН среди дементирующих заболеваний. При этом превалирование СмКН отмечается на стадии деменции легкой степени, что может быть связано с некоторой неспецифичностью клинической картины на данном этапе.

Во-вторых, СоКН чаще наблюдаются у больных с деменцией легкой степени, что может свидетельствовать о том, что сосудистый процесс в

некотором смысле является более «доброкачественным» и не успевает привести к развитию тяжелых КН.

### ***3.1.3. Сравнительная характеристика нейропсихологического профиля когнитивных нарушений***

Всем пациентам проводилось развернутое нейропсихологическое обследование. Сопоставление нейропсихологических параметров выполнялось на идентичной стадии познавательного дефицита.

Средний балл MMSE составил Me (25;75) = 18,5 (14;21), FAB – 16 (14;17), ТРЧ – 5 (2;7), ТПС – 2 (0;3). Различия в результатах отдельных тестов и субшкал среди пациентов с БА и СоКН представлены в табл. 3.

**Таблица 3. Различия между пациентами с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными нарушениями в результатах нейропсихологического тестирования на стадии легкой и умеренной деменции**

Стадия	Показатель	БА	Р	СоКН
1	MMSE	21(20;22)	p=0,012*	23(22;23)
2		15,5(13,5;17)	НЗ	17(14;19)
1	Ориентация в месте	4(3;4)	p=0,011*	5(4;5)
2		3(3;4)	НЗ	4(2;4)
1	Воспроизведение	0(0;1)	p=0,013*	2(1;2)
2		0(0;0)	p=0,024*	1(0;1)
1	Копирование	0(0;1)	p=0,022*	1(1;1)
2		0(0;0,5)	НЗ	0(0;1)
1	ТПС (с подсказкой)	1,5(0;3)	p=0,0025*	4(4;4)
2		0(0;1)	p=0,005*	3(3;5)
1	FAB	17,5(16,5;18)	p=0,001*	16(15;16)
2		15(14,5;17)	НЗ	16(14;16)

1	Фонетическая	3(2,5;3)	p=0,0004*	2(1;2)
2	беглость речи	1,5(1;3)	НЗ	2(1;2)
1	ТРЧ общий балл	6(4;7,5)	p=0,02*	8,5(7;9)
2		2(2;4,5)	НЗ	6(3;6,5)
1	Рисование стрелок	2(2;3)	p=0,014*	4(3;4)
2		0(0;2)	НЗ	2,5(1,3)

1 – деменция легкой степени, 2 – деменция умеренной степени, БА – болезнь Альцгеймера, СоКН – сосудистые когнитивные нарушения, MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, ТПС – тест пяти слов, FAB – батарея лобных тестов, ТРЧ – тест рисования часов, НЗ – статистически не значимо. Представлены только тесты, результаты которых статистически различаются между БА и СоКН по Критерию Манна-Уитни.

На стадии легкой деменции пациенты с БА показали достоверно худший результат по сравнению с пациентами с СоКН в выполнении MMSE, в том числе, субшкал «ориентация в месте», «воспроизведение» и «копирование». Пациенты с БА смогли вспомнить меньше слов в ТПС после интерферентного задания с учетом категориальной подсказки по сравнению с больными с СоКН. Пациенты с БА продемонстрировали более низкий результат ТРЧ за счет затруднения в расстановке стрелок. В то же время, общий балл FAB и, в частности, фонетическая вербальная беглость у пациентов с БА были достоверно выше по сравнению с больными с СоКН. Что касается деменции умеренной степени тяжести, то достоверные различия между двумя вышеуказанными группами пациентов были выявлены только в субшкале MMSE «воспроизведение», результате отсроченного воспроизведения ТПС с учетом подсказки: пациенты с БА выполнили данные задания хуже больных с СоКН. Обращает на себя внимание факт, что на стадии умеренной деменции не было зафиксировано различий между изучаемыми группами в общем балле MMSE, FAB и ТРЧ (таб. 3)

Таким образом, нарушение отсроченного воспроизведения с низкой эффективностью семантического кодирования явилось основным нейропсихологическим феноменом, имеющим дифференциально-диагностическое значение, как при легкой, так и при умеренной деменции. Указанное положение, в частности, согласуется с данными Шестакова В.В. о значимости представленного показателя в диагностике постинсультных когнитивных нарушений [22]. Среди регуляторных процессов, лишь инициация деятельности, лежащая в основе фонетической вербальной беглости, имеет дифференциальное значение.

Тем не менее, нами впервые выявлено, что диагностическая значимость данного теста, как и всей лобной батареи уменьшается на стадии умеренной деменции. Неспецифичным на стадии умеренной деменции становится и нарушение зрительно-пространственных функций.

**Таблица 4. Различия между пациентами со смешанными когнитивными нарушениями и с болезнью Альцгеймера, сосудистыми когнитивными нарушениями в результатах нейропсихологического тестирования на стадиях легкой, средней и тяжелой деменции**

Стадия	Показатель	БА	p	СмКН	p	СоКН
1	MMSE	21(20;22)	НЗ	22(20,5;23)	НЗ	23(22;23)
2		15,5(13,5;17)	НЗ	17(14;18,5)	НЗ	17(14;19)
3		9(5,5;10)	НЗ	6(4;9)	-	-
1	Ориентация в месте	4(4;4)	p=0,007*	4,5(4;5)	НЗ	5(4;5)
2		3(3;4)	НЗ	3,5(3;4)	НЗ	4(2;4)
3		2(1;2)	НЗ	1(0;1)	-	-
1	Воспроизве- дение	0(0;1)	p=0,003*	1(0,5;2)	НЗ	2(1;2)
2		0(0;0)		1(0;2)	НЗ	1(0;1)
3		0(0;0)		0(0;0)	-	-
1	трехэтапное действие	3(3;3)	НЗ	3(2;3)	p=0,009*	3(3;3)
2		2(1,5;2,5)	НЗ	2(1,5;3)	НЗ	2(2;3)
3		1(0;1,5)	НЗ	1(0;1)	-	-

1	Копирование	0(0;1)	НЗ	0(0;1)	p=0,028*	1(1;1)
2		0(0;0,5)	НЗ	0(0;0)	НЗ	0(0;1)
3		0(0;0)	НЗ	0(0;0)	-	-
1	ТПС (с подсказкой)	1,5(0;3)	НЗ	2(2;3)	p=0,0006*	4(4;4)
2		0(0;1)	НЗ	1(0;3)	p=0,007*	3(3;5)
3		0(0;0)	НЗ	1(0;2,5)	-	-
1	FAB	17(16;18)	p=0,002*	16(15;17)	НЗ	16(15;16)
2		15(14,5;17)	НЗ	14,5(12,5;16;5)	НЗ	16(14;16)
3		9(3;16)	НЗ	7,5(5,5;11,5)	-	-
1	Концептуализация	3(2;3)	p=0,004*	2(1;2)	НЗ	2(1;3)
2		2(1;3)	НЗ	2(1;2,5)	НЗ	2(2;2)
3		1(0;2)	НЗ	0,5(0;1,5)	-	-
1	Усложненная реакция выбора	3(3;3)	НЗ	3(2;3)	НЗ	3(2;3)
2		3(3;3)	p=0,048*	3(2;3)	НЗ	3(2;3)
3		0(0;3)	НЗ	0(0;1)	-	-
1	Беглость речи	3(2,5;3)	p=0,005*	2(2;2,5)	НЗ	2(1;2)
2		1,5(1;3)	НЗ	2(1;2)	НЗ	2(1;2)
3		1(0;2)	НЗ	0(0;1,5)	-	-
1	ТРЧ общий балл	6(4;7,5)	НЗ	7(5;9)	НЗ	8,5(7;9)
2		2(2;4,5)	p=0,033*	5(3;7)	НЗ	6(3,5;6)
3		1(0;4)	НЗ	1(1,2)	-	-
1	Рисование циферблата	4(3;4)	НЗ	3(3;5)	НЗ	4,5(4;5)
2		2(2;3)	p=0,029*	3(2;4)	НЗ	3,5(1,5;4)
3		1(0;3)	НЗ	1(1;2)	-	-

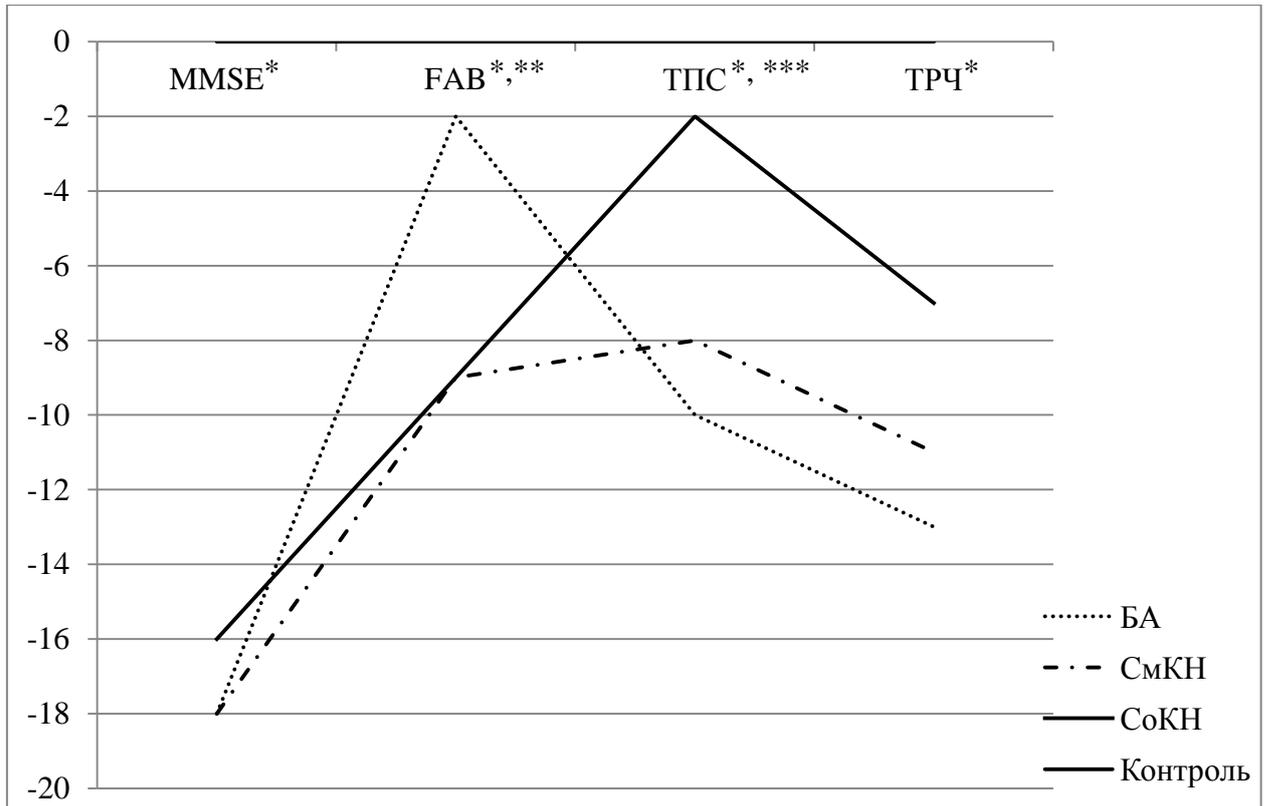
1 – деменция легкой степени, 2 – деменция умеренной степени, 3 – деменция тяжелой степени, БА – болезнь Альцгеймера, СоКН – сосудистые когнитивные нарушения, СмКН- смешанные когнитивные нарушения; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, ТПС – тест пяти слов, FAB – батарея лобных тестов, ТРЧ – тест рисования часов, НЗ – статистически не значимо. Представлены только тесты, результаты которых статистически различаются между БА и СмКН, между СоКН и СмКН (Критерий Манна-Уитни).

На стадии легкой деменции пациенты с БА по сравнению с пациентами со СмКН показали достоверно худший результат в выполнении субшкалы MMSE «ориентация в месте» и лучший результат в выполнении FAB, в частности субшкал «концептуализация» и «фонетическая беглость речи». На стадии умеренной деменции пациенты с БА продемонстрировали худший результат «воспроизведения» MMSE, ТРЧ (рисование циферблата), и лучше выполнили задания FAB, в частности, на усложненную реакцию выбора. На стадии тяжелой деменции достоверных различий между двумя вышеуказанными группами пациентов выявлено не было. При сравнении нейропсихологических параметров пациентов с СоКН и СмКН так же были получены достоверные различия: пациенты со СмКН хуже выполнили задания «трехэтапное действие», «копирование» MMSE на стадии легкой деменции и ТПС как на стадии легкой так и умеренной деменции (таб. 4).

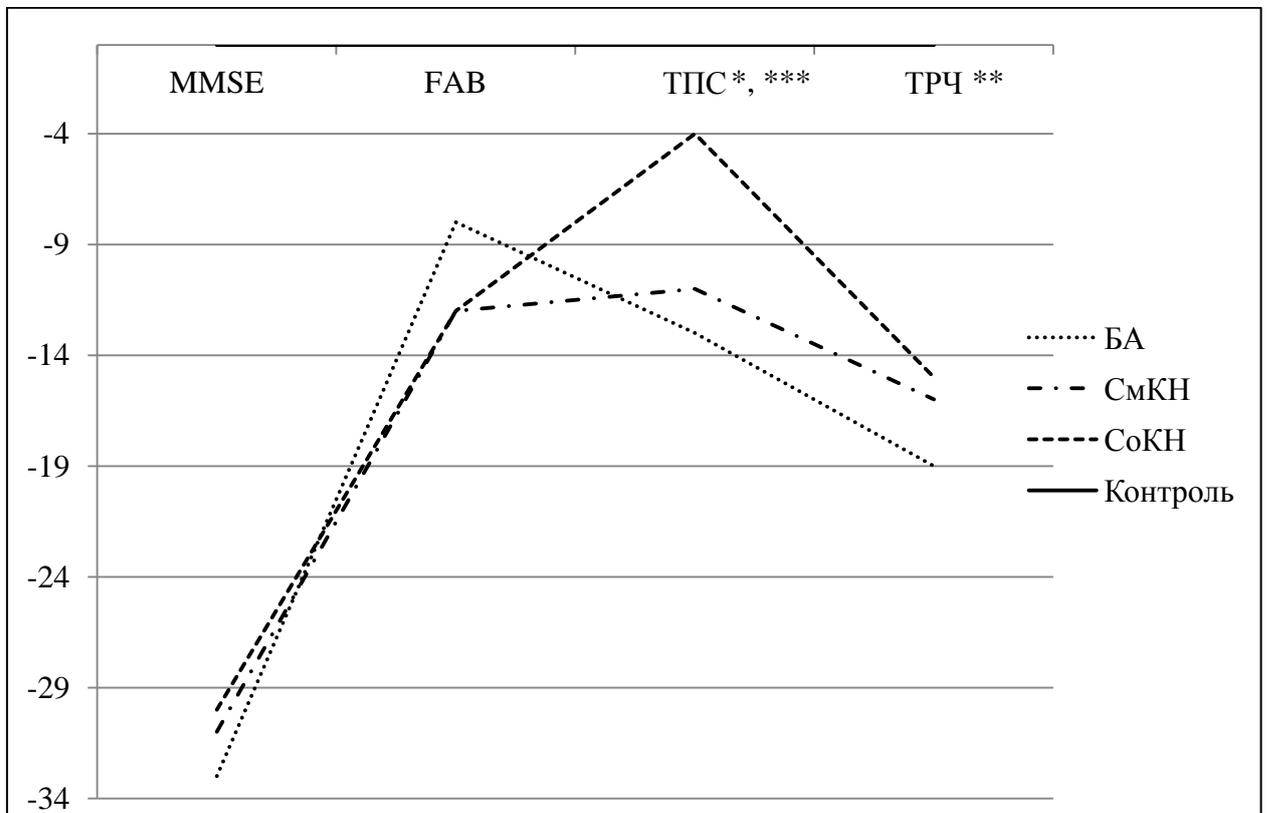
Таким образом, при сопоставлении СмКН с БА и СоКН, отмечалась более сложная динамика нейропсихологических особенностей в зависимости от стадии познавательного дефицита. Тогда как на стадии легкой деменции разница между БА и СмКН отмечалась лишь в домене регуляторных функций, то на стадии умеренной деменции также наблюдались различия в доменах эпизодической памяти и зрительно-пространственных функций.

Нейропсихологическим паттерном, позволяющим отличить СмКН от СоКН как на стадии легкой, так и умеренной деменции, является относительная недостаточность семантической памяти.

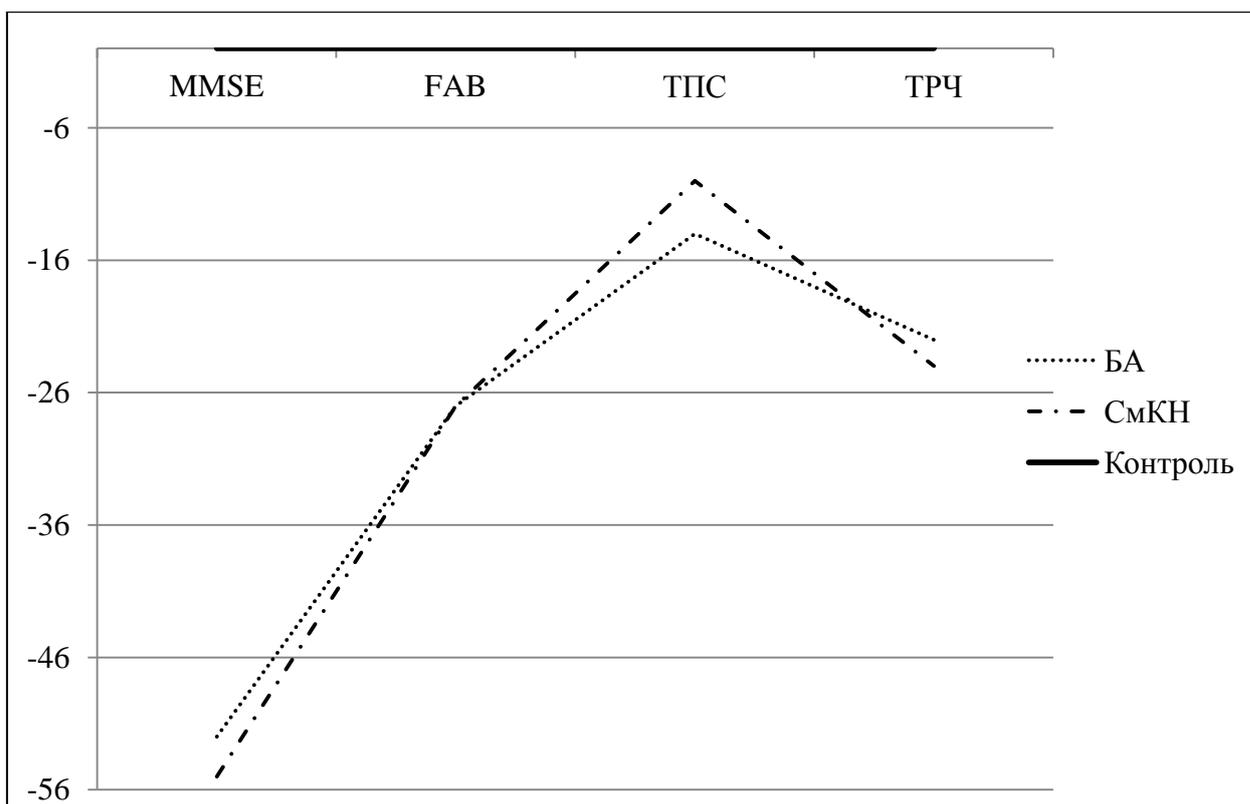
Различия в нейропсихологических профилях БА, СоКН и СмКН на идентичных стадиях познавательного дефицита отражены на рис. 3, рис. 4, рис. 5, где достоверность данных различий между БА и СоКН обозначена (\*), между БА и СмКН – (\*\*), между СоКН и СмКН – (\*\*\*)



**Рисунок 3. Нейропсихологические профили БА, СмКН и СоКН на стадии легкой деменции (z-score)**



**Рисунок 4. Нейропсихологические профили БА, СмКН и СоКН на стадии умеренной деменции (z-score)**



**Рисунок 5. Нейропсихологические профили БА, СмКН и СоКН на стадии тяжелой деменции (z-score)**

Использованный в исследовании метод сопоставления нейропсихологических параметров пациентов с БА, СоКН и СмКН на идентичной стадии познавательного дефицита показал, что различия в когнитивных профилях между указанными группами зависят от стадии процесса.

В дифференциальной диагностике БА и СоКН ведущее значение, как на стадии легкой, так и умеренной деменции имеет оценка семантической памяти, тогда как регуляторная дисфункция теряет свою диагностическую ценность на стадии умеренной деменции. Недостаточность семантического кодирования также является основным разграничительным критерием в диагностике СмКН и СоКН на стадии легкой и умеренной деменции.

В целом, дифференциальная диагностика трех рассмотренных КН наиболее полно может быть выполнена лишь на стадии умеренной деменции

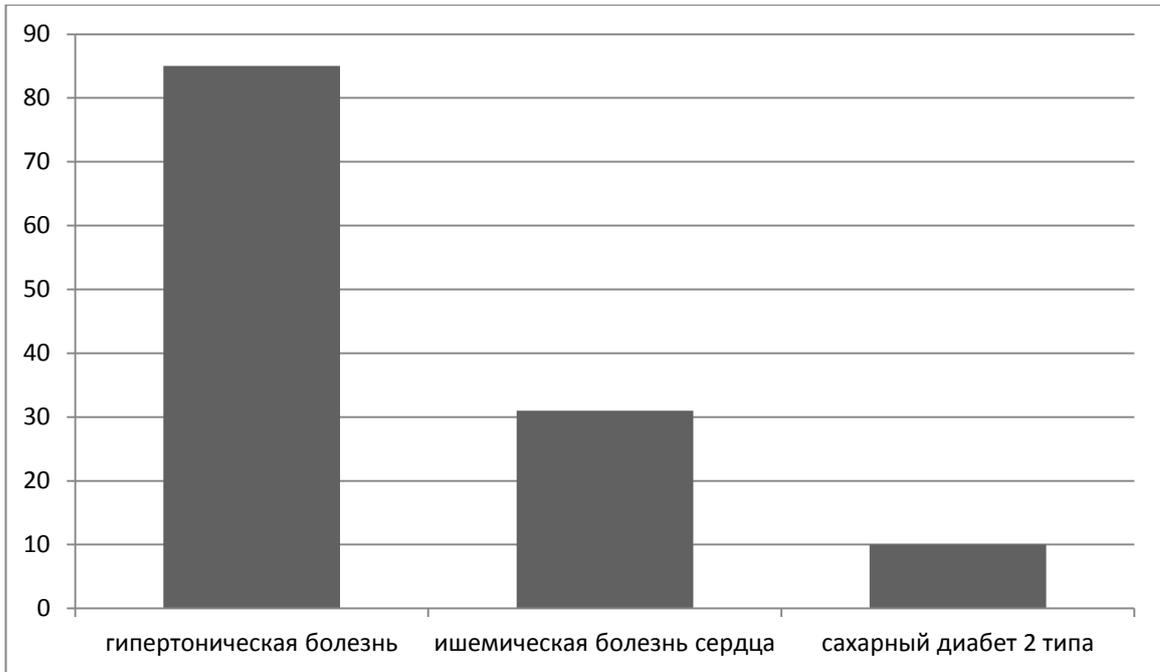
при помощи оценки эпизодической, семантической памяти и зрительно-пространственных функций.

### ***3.2. Возможности дифференциальной диагностики типов УКР в условиях специализированного приема***

С высокой степенью надежности отождествить варианты УКР с видом патологического процесса (болезнь Альцгеймера, сосудистый процесс или их сочетание) на основании лишь клинических данных не представляется возможным. Исходя из этого, проведение детального нейропсихологического обследования и установление варианта УКР необходимо в первую очередь для категоризации пациентов в группы риска и организации более пристального когнитивного мониторинга. Таким образом, высокую актуальность приобретает разработка нейропсихологических критериев, которые могли бы быть использованы для решения указанной выше задачи и применимы неврологами амбулаторного звена медицинской помощи.

УКР выявлено у 124 больных (49%) – 72 мужчины (58%) и 52 женщины (42%) в возрасте от 28 до 86 лет. Средний возраст пациентов составил  $64,75 \pm 11,67$  лет.

112 из обследованных пациентов с УКР (90%) по национальности были русскими, 9 татарами (7%), а так же – по 1 представителю армянской, финской и мордовской национальностей. 36% пациентов имели высшее, 25% – среднее, 28% – среднее специальное, 11% – неполное среднее образование. Среди фоновой патологии наиболее часто встречались артериальная гипертензия – 105 пациентов (85%), ишемическая болезнь сердца – 39 пациентов (31%), сахарный диабет 2 типа – 13 пациентов (10%) (рис. 6).



**Рисунок 6. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами**

74 пациента (60%) перенесли инсульт, 13 из них (10%) находились в раннем восстановительном периоде, 45 (36%) – в позднем восстановительном периоде, у 14 пациентов (11%) наблюдались остаточные явления инсульта. 56 пациентов (45%) перенесли единственный, 16 больных (13%) – повторный инсульт.

На основании опроса пациентов и их родственников было выявлено, что наиболее частыми жалобами являются снижение памяти, головокружение и головная боль (табл. 5). В структуре неврологических проявлений преобладали односторонняя или двусторонняя пирамидная недостаточность и атактический синдром. Среди аффективных нарушений доминировали жалобы на эмоциональную лабильность и снижение настроения, поведенческих и психотических феноменов выявлено не было. Со слов самих пациентов, трудностей в бытовой, социальной и профессиональной деятельности они не имели.

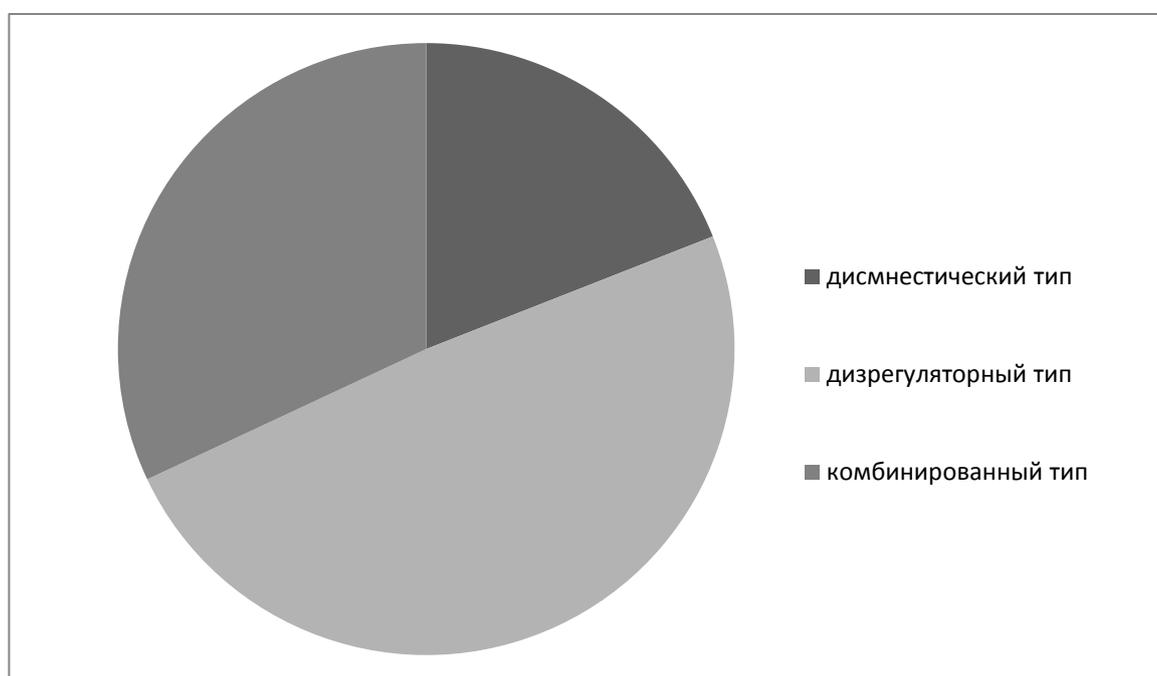
**Таблица 5. Структура клинико-поведенческих нарушений пациентов с УКР**

<b>Клинические признаки</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>Жалобы</i>		
Снижение памяти	111	90
Головокружение	65	52
Головная боль	58	47
Снижение внимания	52	42
Неустойчивость при ходьбе	49	40
Трудности в подборе слов	28	23
Затруднение ориентировки в пространстве	20	16
Снижение критики	9	7
Затруднение при счете	2	2
<i>Неврологические нарушения</i>		
Атактический синдром	64	52
Пирамидные знаки	50	40
Дизартрия	11	9
Псевдобульбарные нарушения	9	7
Дисфазия	9	7
Постуральные нарушения	2	2
Нейрогенные нарушения мочеиспускания	1	1
<i>Аффективные нарушения (на основании жалоб и анамнеза)</i>		
Эмоциональная лабильность	15	12
Снижение настроения	12	10
Раздражительность и агрессия	4	3
Повышенная тревожность	3	2

Степень выраженности когнитивных нарушений рассчитывалась при помощи тестов MMSE и FAB. Учитывая гетерогенность исследуемой

группы, в качестве оценочного принимался наименьший результат одного из вышеуказанных тестов. Градация результатов данных шкал выполнялась согласно рекомендациям О.С. Левина [13] с дополнениями.

Была выявлена следующая структура УКР: дисмнестический тип (отмечались первичные нарушения памяти в виде неэффективности подсказки в ТПС) – у 23 пациентов (19%), дизрегуляторный тип (отмечалось снижение результата FAB) – у 61 пациента (49%), комбинированный тип (отмечались оба указанных выше феномена) – у 40 пациентов (32%) (рис. 7).



**Рисунок 7. Структура умеренных когнитивных расстройств по типу**

Таким образом, у 51% больных в структуре познавательного дефицита наблюдался дисмнестический компонент. Данный факт представляется значимым, учитывая, что большинство пациентов имели сердечно-сосудистые факторы риска, а 60% пациентов перенесли инсульт. Это согласуется с данными отечественных авторов о высокой встречаемости первичных нарушений памяти среди постинсультных больных [12].

Таким образом, несмотря на широкую представленность сердечно-сосудистой патологии в обследуемой группе, отмечена высокая встречаемость УКР с первичными нарушениями памяти. Очевидно, что данная группа больных, с одной стороны нуждается в наблюдении терапевта и/или кардиолога и коррекции подлежащих заболеваний сердечно-сосудистой системы, с другой, - в интенсивном наблюдении специалиста по когнитивным нарушениям с целью своевременной верификации трансформации в деменцию и назначения соответствующей терапии.

Выявлены достоверные различия в жалобах на неустойчивость при ходьбе у пациентов с дизрегуляторным типом УКР по сравнению с пациентами с дисмнестическим типом ( $p=0,04$ ); а так же в неврологическом статусе, в частности, пирамидная недостаточность чаще наблюдалась у пациентов дизрегуляторным типом, по сравнению с больными с дисмнестическим типом ( $p<0,001$ ). Данные симптомы так же должны приниматься во внимание при дифференциальной диагностике указанных видов познавательной дисфункции.

Средний балл MMSE (Me (25;75)) составил 26 (25;27), FAB – 17 (16;18), ТРЧ – 8 (7;9), ТПС – 4 (3;4). Различия в результатах отдельных тестов и субшкал среди пациентов с дисмнестическим и дизрегуляторным типами УКР представлены в табл. 6.

**Таблица 6. Различия в результатах нейропсихологического тестирования пациентов с дисмнестическим и дизрегуляторным типами УКР**

Показатель	ДМ	р	ДР
MMSE	27(26;27)	НЗ	26(25;27)
Воспроизведение	1(1;2)	$p=0,024^*$	2(1;2)
Трехэтапное действие	3(3;3)	$p=0,026^*$	3(2;3)
ТПС (с подсказкой)	2(1;4)	$p=0,000007^*$	4(4;4)

FAB	18(16;18)	p=0,031*	17(16;18)
Серийные движения	3(3;3)	p=0,016*	3(3;3)
Усложненная реакция выбора	3(3;3)	p=0,038*	3(3;3)
ТРЧ общий балл	8(7;9)	НЗ	9(7;10)

ДМ – дисмнестический тип умеренных когнитивных нарушений, ДР – дизрегуляторный тип умеренных когнитивных нарушений, MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, ТПС – тест пяти слов, FAB – батарея лобных тестов, ТРЧ – тест рисования часов, НЗ – статистически не значимо. Представлены общие баллы тестов и тех субшкал, результаты которых статистически различаются между дисмнестическим и дизрегуляторным типами УКР (Критерий Манна-Уитни).

Как представлено в табл. 6, пациенты с дисмнестическим типом УКР показали достоверно худший результат по сравнению с пациентами с дизрегуляторным типом УКР в выполнении субшкал MMSE «воспроизведение» и «трехэтапное действие». Пациенты с дисмнестическим типом УКР смогли вспомнить меньше слов в ТПС после интерферентного задания с учетом категориальной подсказки по сравнению с больными с дизрегуляторным типом УКР. В то же время, общий балл FAB и, в частности, серийные движения и усложненная реакция выбора у пациентов с дисмнестическим типом УКР были достоверно выше по сравнению с больными с дизрегуляторным типом УКР. Достоверных различий в результатах ТРЧ между двумя исследуемыми группами пациентов выявлено не было.

Таким образом, нарушение отсроченного воспроизведения с низкой эффективностью семантического кодирования явилось основным нейропсихологическим феноменом, имеющим дифференциально-диагностическое значение. Данный факт полностью совпадает с теми данными, которые были получены нами при обследовании пациентов с

деменцией. Среди регуляторных процессов имеют дифференциальное значение лишь программирование и тормозный контроль, лежащие в основе серийных движений и усложненной реакции выбора соответственно.

**Таблица 7. Различия в результатах нейропсихологического тестирования пациентов с дисмнестическим, дизрегуляторным и комбинированным типами УКР**

Показатель	ДМ	Р	К	Р	ДР
MMSE	27(26;27)	НЗ	26(25;27)	НЗ	26(25;27)
Ориентация в месте	5(5;5)	p=0,036*	5(4;5)	НЗ	5(4;5)
Воспроизведение	1(1;2)	НЗ	1(1;2)	p=0,006*	2(1;2)
Трехэтапное действие	3(3;3)	p=0,038*	3(2,5;3)	НЗ	3(2;3)
ТПС (с подсказкой)	2(1;4)	НЗ	3(2;3)	p<0,0001*	4(4;4)
FAB	18(16;18)	НЗ	17(16;18)	НЗ	17(16;18)
Динамический праксис	3(3;3)	НЗ	3(3;3)	p=0,022*	3(3;3)
Усложненная реакция выбора	3(3;3)	p=0,036*	3(3;3)	НЗ	3(3;3)
ТРЧ общий балл	8(7;9)	НЗ	8(6;9)	p=0,035*	9(7;10)
Рисование стрелок	4(3;5)	НЗ	4(2,5;4)	p=0,004*	4(4;5)

ДМ – дисмнестический тип умеренных когнитивных нарушений, ДР – дизрегуляторный тип умеренных когнитивных нарушений, К – комбинированный дизрегуляторно-дисмнестический тип умеренных когнитивных нарушений; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, ТПС – тест пяти слов, FAB – батарея лобных тестов, ТРЧ – тест рисования часов, НЗ – статистически не значимо. Представлены общие баллы тестов и тех субшкал, результаты которых статистически различаются между ДМ и К, между ДР и К типами УКР (Критерий Манна-Уитни).

Как видно из таб. 7, пациенты с дисмнестическим типом УКР по сравнению с пациентами с комбинированным типом показали достоверно лучший результат в выполнении субшкалы MMSE «ориентация в месте», «трехэтапное действие», а так же худший результат в выполнении FAB, в частности, субшкалы «усложненная реакция выбора». При сравнении нейропсихологических параметров пациентов с дизрегуляторным и комбинированным типом УКР так же были получены достоверные различия: пациенты с комбинированным типом достоверно хуже выполнили задание из MMSE «воспроизведение», ТПС с более низкой эффективностью семантических подсказок, субшкалу FAB «динамический праксис», а так же ТРЧ, в том числе «рисование стрелок».

В свете проведенного нами исследования интересно было определить, являются ли познавательные нарушения в изучаемой группе моносиндромом или сопровождаются иными феноменами, в частности, эмоциональными расстройствами.

Разница в структуре аффективных нарушений на основании жалоб и анамнеза у данных больных представлена в табл. 8.

**Таблица 8. Структура аффективных нарушений у пациентов с дисмнестическим, дизрегуляторным и комбинированным типами УКР**

<i>Аффективные нарушения</i>	ДМ, %	ДР, %	К, %
Эмоциональная лабильность	3	5	4
Снижение настроения	2	3	4
Раздражительность и агрессия	2	2	0
Повышенная тревожность	0	0	2

ДМ – дисмнестический тип умеренных когнитивных нарушений, ДР – дизрегуляторный тип умеренных когнитивных нарушений, К – комбинированный тип умеренных когнитивных нарушений.

Из табл. 8 следует, что частота встречаемости эмоциональных нарушений является наибольшей у пациентов с дизрегуляторным типом УКР, и наименьшей – у больных с дисмнестическим типом, хотя достоверных различий между группами выявлено не было.

Таким образом, на основании нейропсихологического анализа познавательной сферы пациентов, можно сделать вывод, что пациенты с УКР имеют неоднородный когнитивный профиль. Наиболее обоснованным, как по данным литературы, так и по нашим собственным наблюдениям, представляется выделение дисмнестического, дизрегуляторного и комбинированного типов УКР на основании комплексного нейропсихологического обследования.

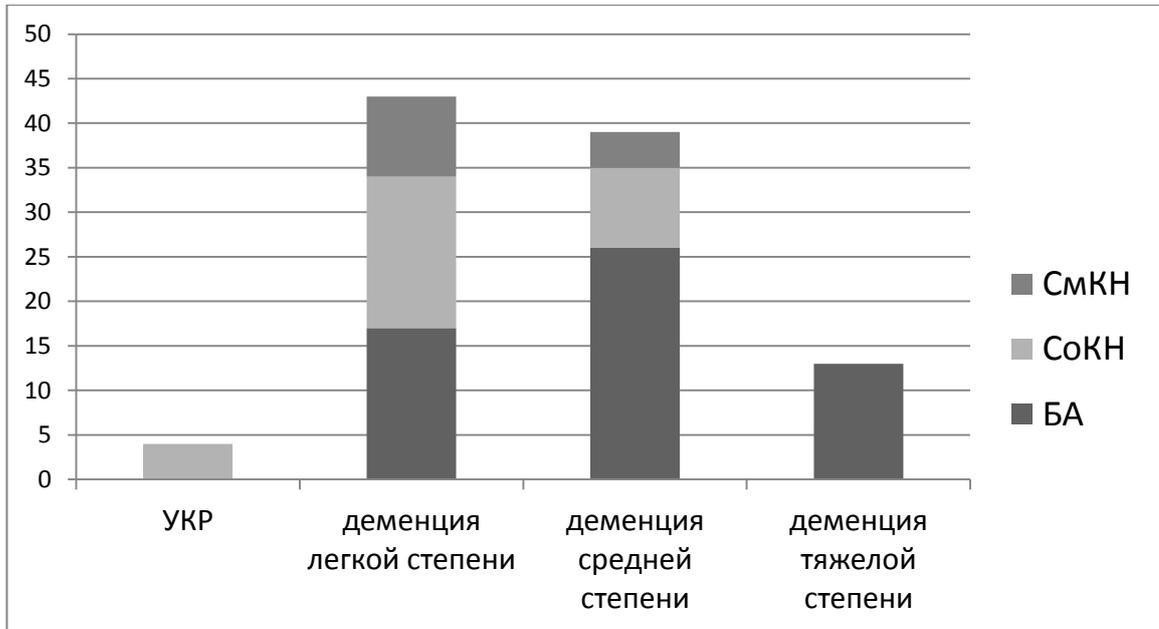
Необходимый для дифференциации указанных типов УКР объем нейропсихологического тестирования должен включать тест для оценки семантического кодирования памяти и тесты для оценки регуляторных процессов. Ключевыми показателями в дифференциальной диагностике выше рассмотренных типов УКР представляются нарушение отсроченного воспроизведения с низкой эффективностью семантического кодирования, программирование и контроль деятельности. Наличие в неврологическом статусе неустойчивости при ходьбе, пирамидных знаков а также эмоциональных нарушений более характерно для больных с дизрегуляторным типом УКР.

Исходя из этого, обоснованным представляется обязательное включение в протокол обследования неврологами амбулаторного звена медицинской помощи пациентов с жалобами на снижение памяти или внимания следующих тестов: тест пяти слов, субтесты «серийные движения», «усложненная реакция выбора» и «динамический праксис» FАВ. Целесообразно учитывать наличие у пациента постуральных нарушений, пирамидной недостаточности и эмоциональных расстройств.

### ***3.3. Динамика и предикторы снижения когнитивного статусов пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями***

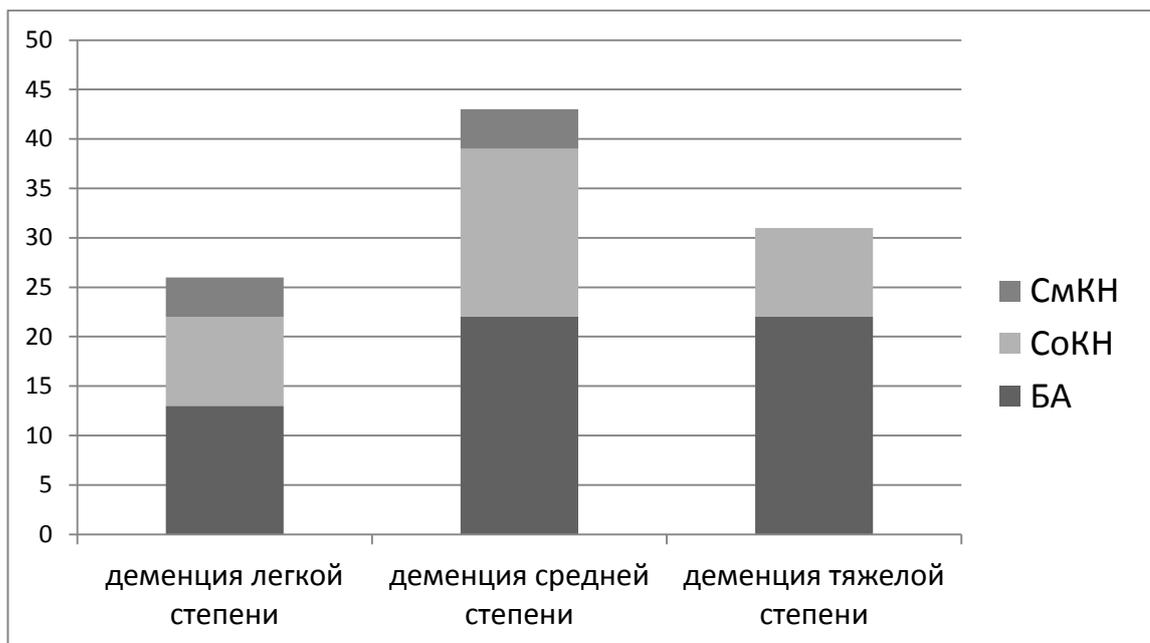
Естественное течение синдрома деменции остается мало изученным ввиду ее нозологической гетерогенности, трудностей дифференциальной диагностики и отсутствия унифицированных критериев оценки когнитивного и функционального статусов [43, 74, 90, 136]. В то же время, определение закономерностей течения основных нозологических форм деменции представляется актуальным как с научной, так и с практической точки зрения. Данные закономерности, с одной стороны, способствуют уточнению патогенеза дементирующего процесса, с другой, – позволяют рассчитать медицинские и социальные ресурсы, необходимые для обеспечения помощи данным больным и оптимизировать организацию специализированной помощи [17].

У 23 пациентов нами проведено повторное исследование с интервалом в один год. Была выявлена следующая структура когнитивных нарушений по выраженности при первом визите: умеренное когнитивное расстройство дизрегуляторного типа диагностировано у 1 пациента, КН уровня деменции легкой степени – у 10 пациентов (44%) из них БА – у 4, СоКН – у 4, СмКН - у 2; уровня деменции средней степени – у 9 пациентов (39%), из них БА – у 6, СоКН – у 2, СмКН - у 1; уровня деменции тяжелой степени – у 3 пациентов (13%), из них БА – у 3 больных (рис. 8).



**Рисунок 8. Структура когнитивных нарушений по выраженности и причине при первом визите**

При повторном визите через один год КН уровня деменции легкой степени выявлялись у 6 пациентов (26%) из них БА – у 3, СоКН – у 2, СмКН – у 1; уровня деменции средней степени – у 10 пациентов (44%), из них БА – у 5, СоКН – у 4, СмКН – у 1; уровня деменции тяжелой степени – у 7 пациентов (30%), из них БА – у 5, СоКН – у 2 больных (рис. 9).



**Рисунок 9. Структура когнитивных нарушений по выраженности и причине при втором визите**

Таким образом, ко второму визиту произошла трансформация умеренного когнитивного расстройства дизрегуляторного типа в смешанную деменцию (1 случай, 4%), деменции альцгеймеровского типа в смешанный тип (1 случай, 4%), сосудистой деменции в смешанный тип (2 случая, 9%), и наоборот, смешанный тип – в альцгеймеровский (1 случай, 4%) и сосудистую деменцию (2 случая, 9%).

При первом визите средний балл MMSE составил  $Me(25;75) = 19$  (14;22), FAB – 15 (13;17), ТРЧ – 3 (2;5), ТПС – 2,5 (0;4). При втором визите средний балл MMSE составил  $Me(25;75) = 14$  (9;20), FAB – 10 (8;13), ТРЧ – 2 (1;6), ТПС – 0 (0;4), что отражено в табл. 9.

**Таблица 9. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов с когнитивными нарушениями в динамике через один год**

Показатель	1 визит	p	2 визит
MMSE	19(14;22)	p= 0,000636 *	14(9;20)
Ориентация в месте	4(3;4)	p= 0,000060*	4(2;4)
Запоминание	3(2;3)	p= 0,007745*	2(0;3)
Повтор предложения	1(1;1)	p= 0,005062*	1(0;1)
ТПС (с подсказкой)	2,5(0;4)	НЗ	0(0;4)
FAB	15(13;17)	p= 0,000729*	10(8;13)
Концептуализация	2(1;3)	p= 0,032855*	1(1;2)
Усложненная реакция выбора	3(2;3)	p= 0,000386*	1(0;1)
ТРЧ	3(2;5)	НЗ	2(1;6)

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, ТПС – тест пяти слов, FAB – батарея лобных тестов, ТРЧ – тест рисования часов, НЗ – статистически не значимо.

Как следует из табл. 9, при повторном визите пациенты с деменцией показали достоверно худший результат в выполнении MMSE, в частности субшкал «ориентация в месте», «запоминание», «повтор предложения» и FAB, в том числе, субшкал «концептуализация» и «усложненная реакция выбора». Достоверных различий в результатах ТПС и ТРЧ выявлено не было.

Различия в результатах отдельных тестов и субшкал среди пациентов с БА и СоКН при первом и втором визите представлены в табл. 10.

**Таблица 10. Различия между пациентами с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными нарушениями в результатах нейропсихологического тестирования в динамике через один год**

Показатель	БА	P	СоКН
1 визит			
MMSE	16(12;20)	p=0,022351*	21,5(19;23)
Ориентировка во времени	1(0;3)	p=0,029880*	3(3;4)
Ориентировка в месте	3(2;4)	p=0,018410*	4(4;4)
Память (воспроизведение)	0(0;1)	p=0,000936*	2(1;2)
ТПС (с подсказкой)	0(0;1)	p=0,003454*	4(4;4,5)
2 визит			
ТПС (с подсказкой)	1(0;2)	p=0,013499*	4(4;4)

БА – болезнь Альцгеймера, СоКН – сосудистые когнитивные нарушения, MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, ТПС – тест пяти слов, НЗ – статистически не значимо. Представлены только тесты, результаты которых статистически различаются между БА и СоКН (Критерий Манна-Уитни).

Как следует из табл. 10, при первом визите пациенты с БА показали достоверно худший результат по сравнению с пациентами с СоКН в выполнении MMSE, в том числе, субшкал «ориентировка во времени»,

«ориентировка в месте», «воспроизведение». Различия в результате ТПС сохранялись при обоих визитах.

**Таблица 11. Различия между пациентами со смешанными когнитивными нарушениями и с болезнью Альцгеймера, сосудистыми когнитивными нарушениями в результатах нейропсихологического тестирования в динамике через один год**

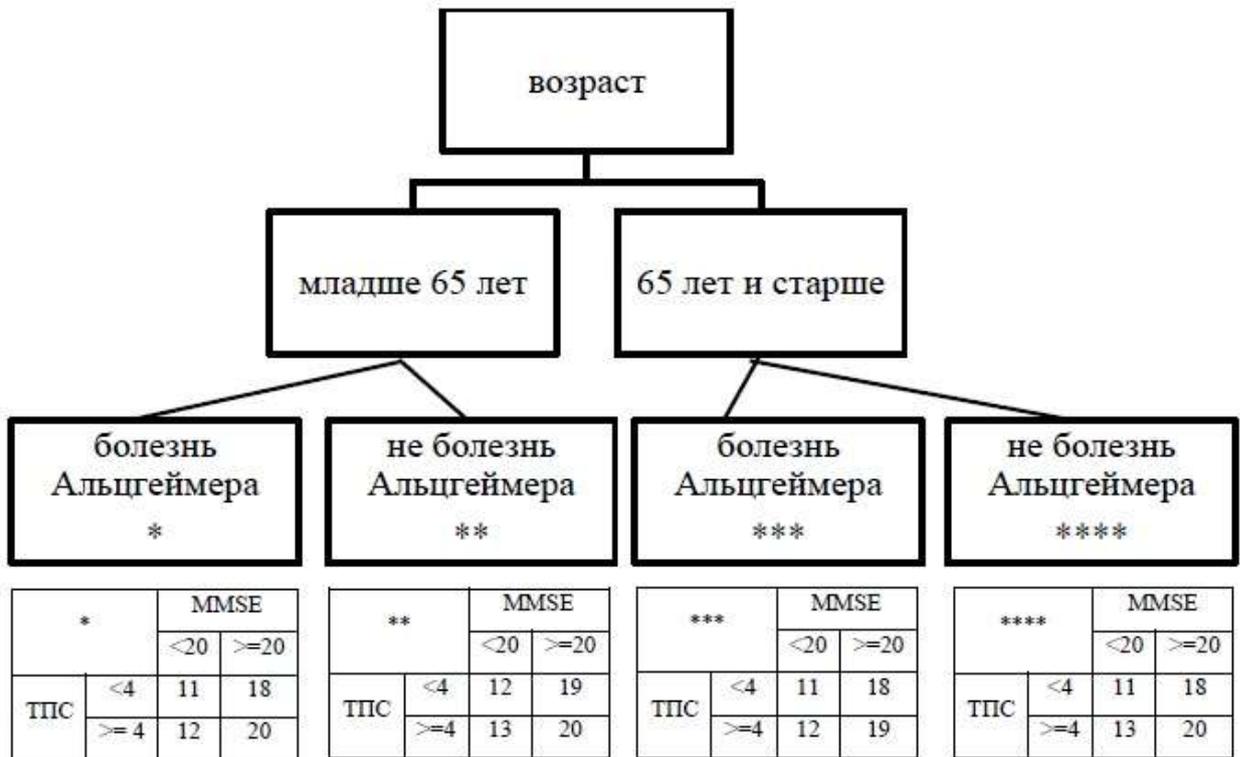
Показатель	БА	P	СмКН	p	СоКН
1 визит					
ТПС (с подсказкой)	0(0;1)	p=0,032046*	3(2;3)	p=0,026225*	4(4;4,5)
2 визит					
ТПС (с подсказкой)	1(0;2)	p=0,013499*	2(1;3)	p=0,006170*	4(4;4)
ТРЧ	1(1;4)	НЗ	1,5(1;2)	p=0,016893*	6(3;7)
Рисование циферблата	1(1;3)	НЗ	1(1;1,5)	p=0,018882*	2,5(2;3)

БА – болезнь Альцгеймера, СоКН – сосудистые когнитивные нарушения, СмКН- смешанные когнитивные нарушения; ТПС – тест пяти слов, ТРЧ – тест рисования часов, НЗ – статистически не значимо. Представлены только тесты, результаты которых статистически различаются между БА и СмКН, между СоКН и СмКН (Критерий Манна-Уитни).

Как следует из табл. 11, при первом и повторном визите пациенты с БА смогли вспомнить меньше слов в ТПС после интерферентного задания с учетом категориальной подсказки по сравнению с больными с СмКН. В то же время пациенты с СоКН выполнили данное задание и ТРЧ, в частности рисование циферблата, лучше пациентов со СмКН.

Кроме того, мы попытались описать предикторы когнитивного статуса через год. Для этого была построена регрессионная модель (p=0,0412), в

которой в роли предикторов оценивались следующие показатели: возраст старше 65 лет, наличие при первом визите диагноза «вероятная болезнь Альцгеймера», MMSE при первом визите менее 20 баллов, ТПС при первом визите менее 4 баллов. В качестве зависимой переменной оценивался балл MMSE при втором визите. На основании данной модели была создана схема прогнозирования результата MMSE через год (рис.10)



Так предикторами более низкого результата МОСА-теста и MMSE при повторном обследовании пациентов явились изначально низкий результат MMSE и нозологический диагноз «вероятная болезнь Альцгеймера»; предикторами более низкого результата ТПС – возраст, отсутствие в анамнезе артериальной гипертонии, изначально низкий результат MMSE и ТПС и нозологический диагноз «вероятная болезнь Альцгеймера»; предикторами более низкого результата FAB - наличие в неврологическом статусе дисфазии и изначально низкий результат MMSE. Что касается функционального статуса, в частности инструментальной активности, то

предикторами ее снижения являются так же изначально низкий результат MMSE и ТПС и нозологический диагноз «вероятная болезнь Альцгеймера».

Таким образом, за период наблюдения в один год за больными с различными нозологическими формами выраженных когнитивных нарушений было отмечено значительное изменение структуры жалоб, что, на наш взгляд не имеет диагностического значения.

Более четкие закономерности были выявлены в динамике неврологического статуса: в частности, отмечено увеличение частоты поструральных нарушений и проблем с мочеиспусканием, что может отражать прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии. Была установлена высокая оценка пациентами своих навыков на фоне объективного снижения функциональной активности и когнитивного дефицита, что свидетельствует о снижении глобального когнитивного функционирования и критичности восприятия своего состояния.

Имело место изменение нейропсихологического профиля когнитивных нарушений у ряда больных. С одной стороны, отмечалась трансформация альцгеймеровской и сосудистой деменции в смешанную, что может быть обусловлено общностью факторов риска и патогенетической связью между двумя процессами. С другой стороны, отмечена трансформация смешанной деменции в альцгеймеровский и сосудистый варианты, что может быть связано с рядом причин: недостаточной специфичностью нейропсихологического обследования, флюктуацией когнитивного статуса, интерференцией между различными когнитивными процессами, которая не позволяет изолированно оценить состояние отдельного познавательного процесса и др. Данный феномен в очередной раз подчеркивает необходимость нейропсихологического мониторинга в отношении данных больных. В течение года наблюдения произошло снижение MMSE и FAB в среднем на 5 баллов при статистической неизменности результата ТПС, что отражает гетерогенность изучаемой группы и относительно короткий период наблюдения.

Нарушение отсроченного воспроизведения с низкой эффективностью семантического кодирования, отражающее поражение гиппокампа, явилось основным нейропсихологическим феноменом, имеющим дифференциально-диагностическое значение, как при первом, так и при втором визите.

Таким образом, основными предикторами когнитивного снижения через год после первоначального обследования явились возраст больных, диагностированная вероятная болезнь Альцгеймера, низкий балл MMSE и ТПС. Низкий глобальный когнитивный статус, первичные нарушения памяти и установленная БА явились также предикторами функционального нарушения.

## ГЛАВА 4. УРОВЕНЬ sRAGE И ЕГО СВЯЗЬ С КОГНИТИВНЫМ СТАТУСОМ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СМЕШАННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

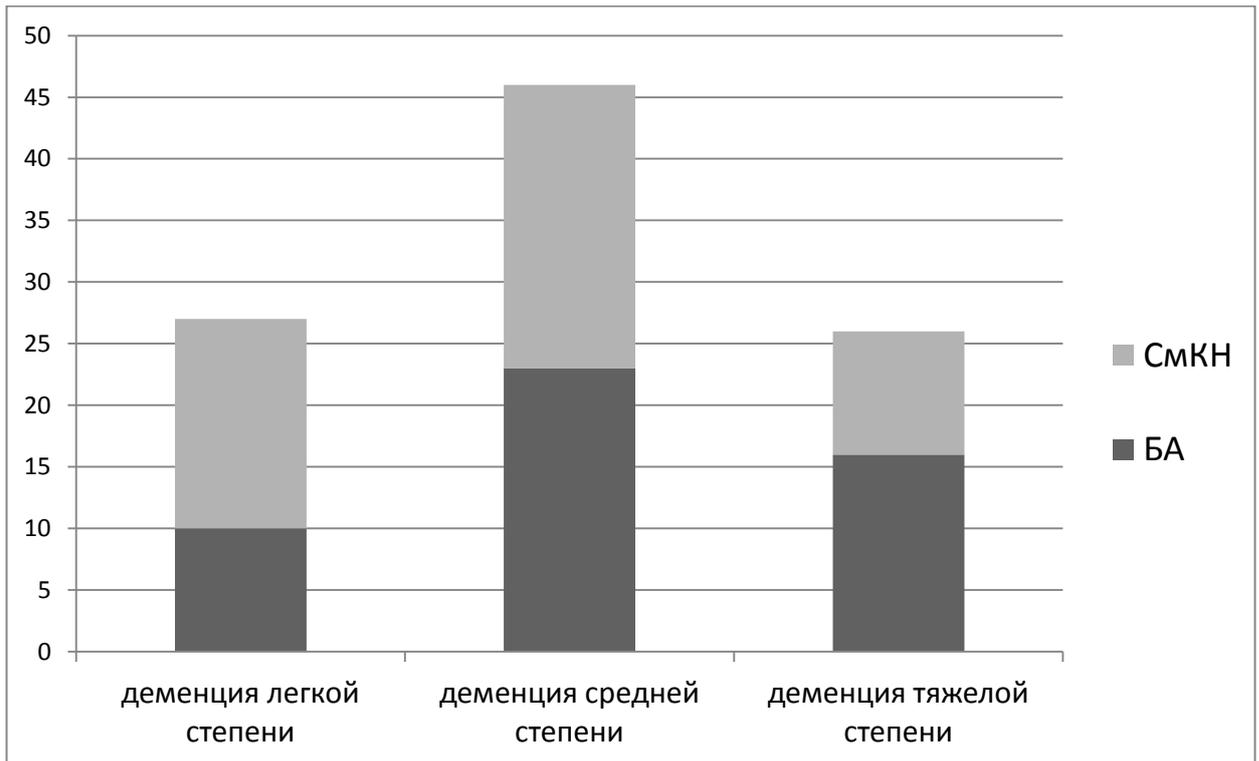
### 4.1. Общая характеристика пациентов, у которых оценивался уровень sRAGE в сыворотке крови

Выполнено количественное определение содержания sRAGE в сыворотке крови у 30 пациентов в возрасте от 54 до 85 лет (средний возраст  $71,53 \pm 7,97$  года), среди которых 15 (50%) пациентов с диагнозом «вероятная болезнь Альцгеймера» и 15 (50%) пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями. Мужчин 10 (33 %), женщин 20 (67 %). Группу контроля составили 10 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без выявленных когнитивных нарушений. Результаты основных нейропсихологических шкал в обследуемой группе пациентов представлены в табл. 12.

**Таблица 12. Нейропсихологическая характеристика пациентов, подвергшихся оценке уровня sRAGE в сыворотке крови**

Характеристика	Me	95%ДИ	Интерквартильный интервал
MMSE	15,5	12,42-16,77	10;20
ТПС	2,5	1,42-2,83	0;4
ФАВ	11	9,15-11,77	9;13
ТРЧ	2	2,23-3,96	1;5
МоСА	10,5	8,97-12,55	8;15
ШПА	27	22,22-28,83	22;31
ГШД	0	0,04-0,35	0;0
ШСА	47,5	43,02-48,77	40;51

Была выявлена следующая структура КН по выраженности: КН уровня деменции легкой степени – у 8 пациентов (27%) из них БА – 3(10%), СмКН – 5(17%); уровня деменции средней степени – у 14 пациентов (46%), из них БА – 7(23%), СмКН – 7(23%); уровня деменции тяжелой степени – у 8 пациентов (27%), из них БА – 5(17%), СмКН – 3(10%) (рис. 11).



**Рисунок 11. Структура когнитивных нарушений по выраженности и причине у пациентов, подвергшихся определению sRAGE в сыворотке крови**

#### ***4.2. Содержание sRAGE в сыворотке крови в обследуемой группе и группе контроля***

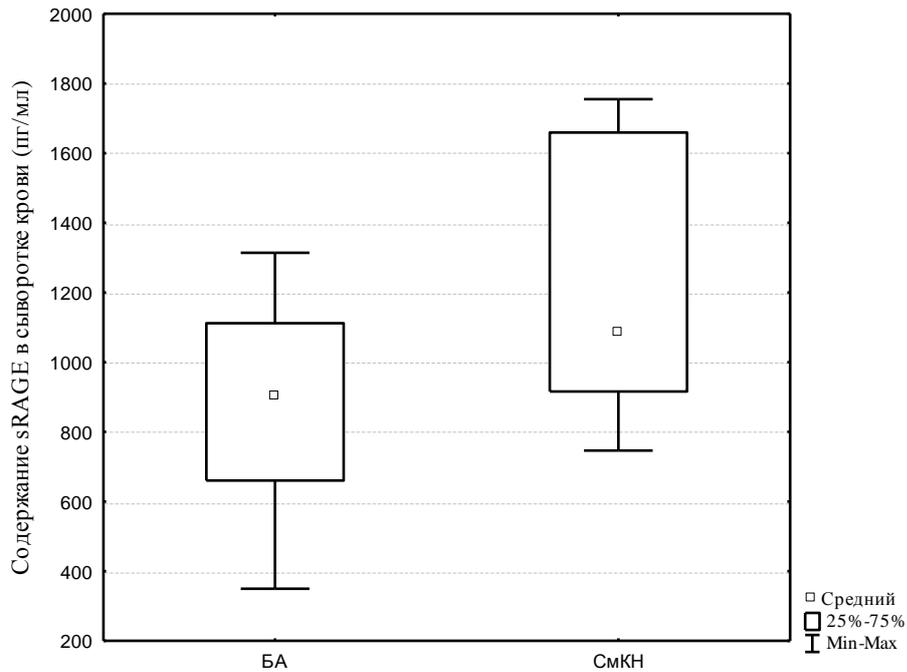
Были изучены различия в содержании sRAGE в группах пациентов с болезнью Альцгеймера, смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и группе контроля.

**Таблица 13. Содержание sRAGE в сыворотке крови в группах пациентов с болезнью Альцгеймера, смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и группе контроля**

	БА		СмКН		К	
	n	Me (25%;75%)	n	Me (25%;75%)	n	Me (25%;75%)
sRAGE (пг/мл)	15	905,3 (660,3;1112)*	15	1086 (915,9;1659)*	10	957,3 (812,1;1102)

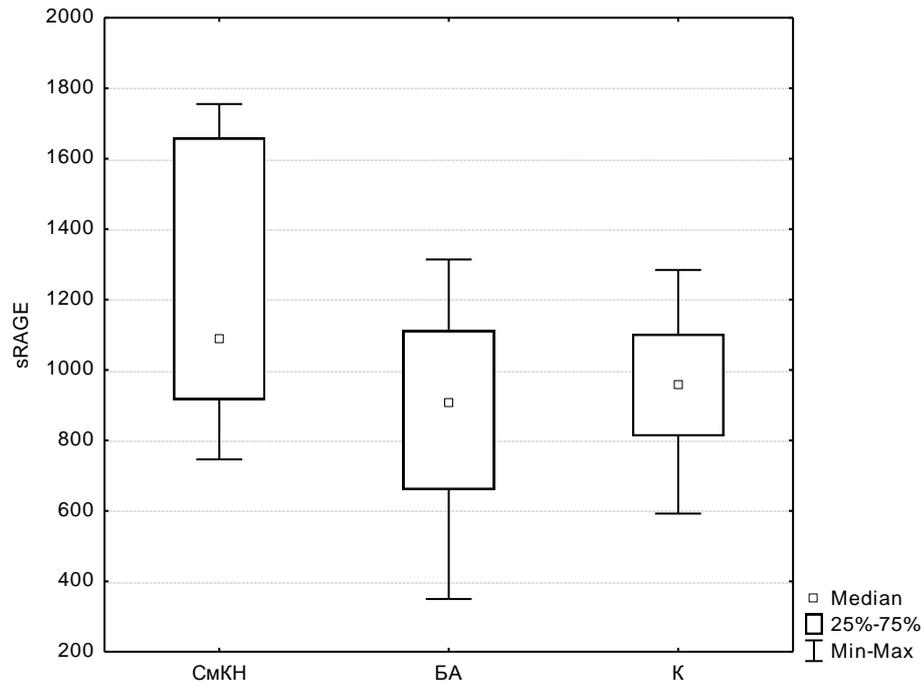
БА – болезнь Альцгеймера, СмКН – смешанные когнитивные нарушения, К – группа контроля, \*- статистически значимое различие между группами БА и СмКН.

В табл. 13 представлены средние значения содержания sRAGE в группах БА, СмКН и контрольной группе. Непараметрическим методом Манна-Уитни получено статистически значимое различие в содержании sRAGE между группами БА и СмКН ( $p=0,04$ ), которое проиллюстрировано на рис. 12. Различий в уровнях sRAGE между пациентами с БА, СмКН и группой контроля выявлено не было. Данный факт может быть связан с тем, что среднее содержание sRAGE в группе контроля лежит между уровнями рецептора при БА и СмКн. Таким образом, вероятно, для выявления статистически достоверных различий требуется большая выборка пациентов.



**Рисунок 12. Содержание sRAGE в сыворотке крови в группах пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями**

Для уточнения различий между группами был использован критерий Краскала-Уоллеса, который является аналогом дисперсионного анализа. Данный критерий получился положительным с уровнем достоверности  $p=0,082$ , что говорит о наличии различий между группами на уровне тенденции. Различия в содержании sRAGE между больными БА, СмКН и группой контроля представлены на рис. 13. Таким образом, в целом, гипотезу о том, что данные группы различаются по уровню рецепторов можно считать обоснованной, но для подтверждения отдельных межгрупповых различий (между контролем и больными с КН) требуется большая выборка.



**Рисунок 13. Содержание sRAGE в сыворотке крови в группах с болезнью Альцгеймера, смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и группе контроля**

#### **4.3. Корреляционный анализ sRAGE в сыворотке крови с нейропсихологическим статусом пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями**

У пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями нами был выполнен корреляционный анализ содержания sRAGE в сыворотке крови и показателей когнитивного статуса, который представлен табл. 14.

**Таблица 14. Корреляционный анализ sRAGE в сыворотке крови и результатов нейропсихологических тестов**

RAGE	Нейропсихологические тесты	R	P
	MMSE	0,17	0,31
	Ориентация во времени	0,02	0,90

Ориентация в месте	0,21	0,20
Запоминание	0,29	0,072
Внимание и счет	0,12	0,48
Воспроизведения	0,10	0,55
Речь	0,14	0,39
Конструктивный праксис	0,33	0,037
<b>ФАВ</b>	0,13	0,43
Концептуализация	0,06	0,72
Речевая активность (литеральная)	0,22	0,18
Серийные движения	0,18	0,28
Конфликтующие инструкции	0,15	0,36
Реакция выбора	0,10	0,53
Полевое поведение	-0,17	0,29
<b>МоСА</b>	0,11	0,49
Зрительно-конструктивный праксис	0,028	0,86
Называние	0,15	0,35
Внимание	0,14	0,41
Речь	0,15	0,36
Абстракция	0,074	0,65
Отсроченное воспроизведение	0,12	0,48
Отсроченное воспроизведение с учетом подсказок	0,34	0,032
Ориентация во времени и месте	0,06	0,71
<b>Тест на семантическую речевую активность</b>	0,12	0,48
<b>Тест «пяти слов»</b>	0,21	0,19
Запоминание	0,32	0,041
Отсроченное воспроизведение	0,21	0,19
<b>Тест рисования часов</b>	0,099	0,54
Рисование циферблата	0,089	0,58

Рисование стрелок	0,11	0,50
<b>Шкала повседневной активности</b>	0,04	0,79
Инструментальная активность	0,006	0,97
Базисная активность	0,055	0,74
<b>Гериатрическая шкала депрессии (15 вопросов)</b>	-0,007	0,97
<b>Опросник самооценки апатии</b>	0,027	0,87

Несмотря на то, что нами не обнаружено корреляций между содержанием sRAGE в сыворотке крови и общими результатами нейропсихологических тестов и шкал, была выявлена взаимосвязь исследуемого маркера с субтестами, отражающими мнестическую деятельность. Так, низкий уровень sRAGE в сыворотке ассоциирован с низкими результатами субтеста «запоминание» ТПС и результатами субтеста «отсроченное воспроизведение с учетом подсказок» MoCA, а также выявлена тенденция к наличию связи sRAGE с субтестами «запоминание» MMSE, «отсроченное воспроизведение» ТПС. Данный факт подтверждает гипотезу о роли sRAGE, как патогенетического маркера БА, отражающего опережающее поражение медио-базальных отделов височных долей.

Кроме того, низкий уровень sRAGE в сыворотке ассоциирован с худшим результатом субтеста «конструктивный праксис» MMSE, отражающим зрительно-пространственные функции, и на уровне тенденции – с литеральной речевой активностью по данным субшкалы «речевая активность» FAB. Полученные данные, вероятно, отражают четкую ассоциированность уровня рецептора с патоморфозом БА и последовательным вовлечением конвекситальной височной и затылочной коры.

Наличие нарушений регуляторных функций не связано с уровнем sRAGE в сыворотке крови. Исходя из этого, более высокий уровень маркера при СМКН может отражать как процессы нейровоспаления и

нейротоксичности у данной группы больных, так и компенсаторные механизмы, реализуемые на уровне периферии.

Таким образом, выявленные ассоциации свидетельствуют о том, что низкий уровень sRAGE связан с худшим состоянием когнитивных доменов, характеризующих экспансию альцгеймеровского нейродегенеративного процесса. Данный факт подтверждает патогенетическую значимость изучаемого биомаркера.

#### ***4.4. Пороговые значения sRAGE в сыворотке крови в дифференциальной диагностике БА и СмКН***

На основании анализа соотношения распределений концентрации sRAGE в группе больных БА и СмКН была получена пороговая величина уровня рецептора, равная 915,9 пг/мл. Статистическая значимость данного порогового значения подтверждена анализом различий между группами БА и СмКН (критерий Манна-Уитни,  $p=0,048$ ).

Таким образом, выполненное исследование показало, что у пациентов с БА уровень sRAGE в сыворотке крови ниже, чем у больных со СмКН. Полученный результат значительно дополняет данные Emanuele E. et al. (2005) о более низком уровне рецепторов при БА по сравнению с СоД [41]. Руководствуясь результатами дисперсионного анализа с определенной долей допущения можно также предположить, что уровень sRAGE при БА ниже, а при СмКН – выше по сравнению с контролем, тогда как по результатам исследования Emanuele E. et al. содержание рецептора при БА и СоКН было ниже контрольных значений [41]. Экстраполируя эти данные, возможно предположить, что уровень sRAGE в сыворотке крови является наивысшим именно в группе пациентов со СмКН.

Анализируя полученные данные о низком уровне растворимой формы рецепторов конечных продуктов гликозилирования у больных БА, возможно выдвинуть следующее объяснение. Согласно точке зрения о роли

мембранных RAGE в медиации бета-амилоид опосредованной токсичности, можно предположить, что у лиц с низким содержанием эндогенных «ловушек» sRAGE может обнаруживаться чрезмерная чувствительность к бета-амилоид опосредованному нейрональному повреждению. Выявленное в исследовании повышение уровня рецепторов в группе больных со смешанными сосудисто-нейродегенеративными познавательными нарушениями может свидетельствовать как о специфичности процессов нейровоспаления и нейротоксичности у данной группы больных, так и о компенсаторных механизмах, реализуемых на уровне периферии.

Особо важным, на наш взгляд, является то, что проведенное исследование подтверждает нозологическую самостоятельность смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений, которые являются не просто неким промежуточным вариантом между БА и сосудистыми КН или результатом суммирования данных процессов, а отражают специфическое взаимодействие, интерференцию двух патологических радикалов. Уточнение тонких механизмов, опосредующих данное взаимодействие, требует проведения дальнейших исследований.

## ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКИХ, СОСУДИСТЫХ И СМЕШАННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ.

### *5.1. Клиническая характеристика пациентов с когнитивными нарушениями в условиях специализированного приема.*

*Клиническое наблюдение №1.* Пациент Л., 1938 г.р. (75 лет). Образование – среднее специальное, профессия – милиционер. Вел активный образ жизни, вредных привычек не имел. Впервые обратился в сопровождении супруги с жалобами на снижение памяти на текущие события, затруднение в подборе слов во время разговора, снижение умственной работоспособности, невнимательность, рассеянность. Данные нарушения развивались постепенно в течение последних двух лет. Пациент себя обслуживает, однако практически не участвует в ведении домашнего хозяйства из-за возникшей трудности при пользовании с бытовыми приборами и техникой. Выходит гулять во двор дома, однако не может самостоятельно передвигаться по городу без сопровождения родственников или знакомых. Со слов супруги, пациент стал менее активным, постепенно стал меньше интересоваться окружающим, иногда проявляет агрессию.

Анамнез жизни: всегда отличался хорошим здоровьем, практически ничем не болел. В семейном анамнезе обращает на себя внимание забывчивость у матери пациента в возрасте старше 70 лет.

Объективно: в сознании, контакту доступен, речь скудная, критика к своему состоянию частично сохранена: обеспокоен нарастающей забывчивостью, но считает ее следствием возрастных изменений. Двигательных, чувствительных, координаторных и тазовых нарушений не выявлено.

Нейropsychологическое исследование. MoCA – 9 баллов, MMSE – 9 баллов: пациент допустил ошибки при ориентировке во времени (назвал только год) и в месте (назвал только город), не смог запомнить и

воспроизвести ряд из трех и пяти слов, назвал только по одному из предъявленных предметов и рисунков животных, в серийном счете выполнил только первое действие ( $100-7=93$ ), затруднялся в повторении и написании предложения, а также с ошибками выполнил задания на зрительно-конструктивный праксис. FAB – 13 баллов: пробу на концептуализацию выполнил только относительно одной пары слов, затруднился при выполнении усложненной реакции выбора. ТПС – 0 слов: не вспомнил ни при непосредственном, ни при отсроченном воспроизведении ни одного слова, категориальные подсказки и множественный выбор не были эффективны. ТРЧ – 1 балл: нарисовал круг, цифры вне круга от 12 до 23 с неравным интервалом, стрелки не поставил. Литеральные ассоциации – 0 баллов (назвал лишь одно слово на букву «с»), семантические категориальные ассоциации – 1 балл (вспомнил трех животных за минуту).

Лабораторно-инструментальные исследования патологии не выявили.

Уровень sRAGE в сыворотке крови 349,8 пг/мл.

МРТ головного мозга: МР-картина атрофических изменений вещества головного мозга преимущественно в теменно-височных отделах. Атрофические и склеротические изменения гиппокампов с обеих сторон, больше слева.

Диагноз: Вероятная болезнь Альцгеймера, позднее начало, синдром деменции умеренной степени выраженности.

Данный диагноз выставлен на основании следующих признаков:

1. синдром деменции: выраженные когнитивные нарушения, приводящие к затруднению бытовой и социальной деятельности;
2. постепенное начало, прогрессирующее течение;
3. преобладание в нейропсихологическом профиле мнестических, зрительно-пространственных и речевых нарушений;
4. нейровизуализационные данные: церебральная атрофия с преимущественной локализацией в медиальных височных отделах (гиппокампах) без признаков цереброваскулярной или иной патологии.

**Клиническое наблюдение №2.** Пациент Б., 1950 г.р. (63 года). Образование – высшее, профессия – механик. На приеме самостоятельно жалоб не предъявляет, рассказать анамнез затрудняется, ввиду имеющихся когнитивных нарушений. Со слов супруги: имеются нарушения памяти на текущие события, нарушения пространственной ориентации, затруднение в поиске слов во время разговора, снижение умственной работоспособности, невнимательность, рассеянность. Также она отмечает, что ее муж периодически проявляет агрессию, стал пассивным и безучастным. Пациент нуждается в умеренной постоянной помощи при приеме пищи и лекарств, одевании, соблюдении личной гигиены, затрудняется при пользовании телефоном (отвечает на телефонные звонки, но не набирает номера), не может распоряжаться деньгами. Из дома без сопровождения родственников или знакомых не выходит.

Из анамнеза известно, что пациент в течение 12 лет страдает артериальной гипертензией с максимальными подъемами до 180/100 мм рт. ст., ишемической болезнью сердца, 4 года назад перенес инфаркт миокарда. Год назад перенес ишемический инсульт в бассейне правой среднемозговой артерии с хорошим восстановлением двигательных функций. Вредных привычек не имеет. Семейный анамнез не отягощен.

Объективно: в сознании, контакту доступен, критика к своему состоянию нарушена. Определяется легкий левосторонний гемипарез, мышечная сила в руке 4 балла, в ноге 5 баллов, мышечный тонус в них повышен по спастическому типу, сухожильные рефлексy D<S, патологических пирамидных знаков нет. Чувствительных, координаторных и тазовых нарушений не выявлено. Синдрома игнорирования не определяется.

Нейропсихологическое исследование. MMSE – 20 баллов: пациент допустил ошибки при ориентировке во времени (назвал месяц), однако ориентировка в месте сохранена, запомнил три слова и воспроизвел через пять минут два из них, в серийном счете выполнил только первое действие

(100-7=93), тесты на выявление нарушений речи затруднений не вызвали, кроме написания предложения (заменял буквы «б» на «ф» и «в» на «н»), с заданием на зрительно-конструктивный праксис справился. FAB – 13 баллов: пробу на концептуализацию пациент выполнил только относительно одной пары слов, затруднился при выполнении усложненной реакции выбора. ТПС – 4 слов: при непосредственном воспроизведении пациент назвал три слова, при отсроченном воспроизведении через пять минут – четыре слова, два из которых с помощью категориальных подсказок и множественного выбора. ТРЧ – 4 балл: пациент нарисовал круг, цифры в круге от 12 до 24 с равным интервалом, стрелки равной длины установил на время, не соответствующее заданному. Литеральные ассоциации – 1 балл (назвал лишь два слова на букву «с»), семантические категориальные ассоциации – 1 балл (вспомнил семь животных за минуту).

УЗДС БЦА: стеноз ВСА справа 64%, слева 56%, КИМ 1,4 мм.

МРТ головного мозга: последствия ишемического инсульта в бассейне ПСМА (кистозно-глиозные изменения), лейкоареоз.

Диагноз: Цереброваскулярная болезнь. Поздний восстановительный период ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. Синдром постинсультной сосудистой деменции легкой степени выраженности.

Данный диагноз поставлен на основании:

1. синдром деменции: выраженные когнитивные нарушения, приводящие к затруднению бытовой и социальной деятельности;
2. временная связь с эпизодом острого нарушения мозгового кровообращения;
3. преобладание в нейропсихологическом профиле дизрегуляторных нарушений над нарушениями памяти;
4. нейровизуализационные данные: признаки последствий ишемического инсульта и хронических нарушений мозгового кровообращения.

**Клиническое наблюдение №3.** Пациентка Т., 1934 г.р. (78 лет). Образование – среднее специальное, профессия – фельдшер. На прием пришла в сопровождении мужа. Предъявляет жалобы на снижение памяти на текущие события в течение последнего года, невнимательность, периодические головокружения и неустойчивость при ходьбе. При детальном расспросе выясняется, что пациентка испытывает затруднение в подборе слов во время разговора, а также отмечалось несколько эпизодов нарушения ориентировки в знакомой местности, в связи с чем дальше двора своего дома без сопровождения супруга не ходит. В настоящее время на пенсии. Пациентка себя обслуживает с минимальной посторонней помощью при приеме пищи и лекарственных препаратов, при уходе за собой, приеме ванны, одевании. Выполняет простую работу по дому, такую как мытье посуды, застилание кровати. Со слов мужа, пациентка нуждается в сопровождении при выполнении любых покупок, так как не может распоряжаться деньгами.

Анамнез жизни: более 10 лет страдает артериальной гипертензией с подъемами артериального давления до 170/100 мм рт. ст., адекватно АД не контролирует, ишемической болезнью сердца в виде стенокардии напряжения II-го функционального класса.

Объективно: в сознании, контакту доступна, речь замедленная, тихая. Критика к своему состоянию частично сохранена: обеспокоена нарастающей забывчивостью, но считает ее следствием возрастных изменений. Двигательных, чувствительных, тазовых нарушений не выявлено. Походка на широкой основе, при поворотах незначительное пошатывание. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Нейропсихологическое исследование. МоСА – 11 баллов, MMSE – 15 баллов: пациентка допустила ошибки при ориентировке во времени (назвала только время года) и в месте (назвала только город и место, в котором находится), запомнила одно из трех слов, но не смогла воспроизвести их через пять минут, в серийном счете допустила одну ошибку ( $93-7=84$ ),

затруднялась в повторении и написании предложения, а также с ошибками выполнила задания на зрительно-конструктивный праксис («пятиугольники», «цифры-буквы»). FAB – 12 баллов: пробу на концептуализацию выполнила относительно двух пар слов, затруднилась при выполнении пробы на динамический праксис и усложненной реакции выбора. ТПС: при непосредственном воспроизведении вспомнила три слова с помощью категориальных подсказок, через пять минут лишь 1 слово с подсказкой. ТРЧ – 1 балл: пациентка нарисовала круг, несколько цифр внутри, стрелки не поставила. Литеральные ассоциации – 1 балл (назвала лишь три слова на букву «с»), семантические категориальные ассоциации – 1 балл (вспомнила восемь животных за минуту).

Уровень sRAGE в сыворотке крови 1314 пг/мл.

УЗДС БЦА: атеросклероз ВСА слева 67%, справа – 70%, КИМ – 1.3 мм.

МРТ головного мозга: признаки хронического нарушения мозгового кровообращения, выраженный перивентрикулярный лейкоареоз. Диффузная церебральная атрофия, преимущественно в височно-теменных отделах, атрофические изменения гиппокампов с обеих сторон.

Диагноз: Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия III стадии на фоне гипертонической болезни, церебрального атеросклероза. Синдром смешанной сосудисто-дегенеративной деменции умеренной степени выраженности.

1. синдром деменции: выраженные когнитивные нарушения, приводящие к затруднению бытовой и социальной деятельности;

2. преобладание в нейропсихологическом профиле в равной степени мнестических, зрительно-пространственных нарушений, характерных для болезни Альцгеймера, и дизрегуляторных нарушений в сочетании с нарушениями походки по типу лобной дисбазии, характерных для цереброваскулярной недостаточности;

3. нейровизуализационные данные: церебральная атрофия с преимущественной локализацией в медиальных височных отделах

(гиппокампах) с признаками цереброваскулярной патологии (множественные изменения дистрофического, постишемического характера, лейкоареоз).

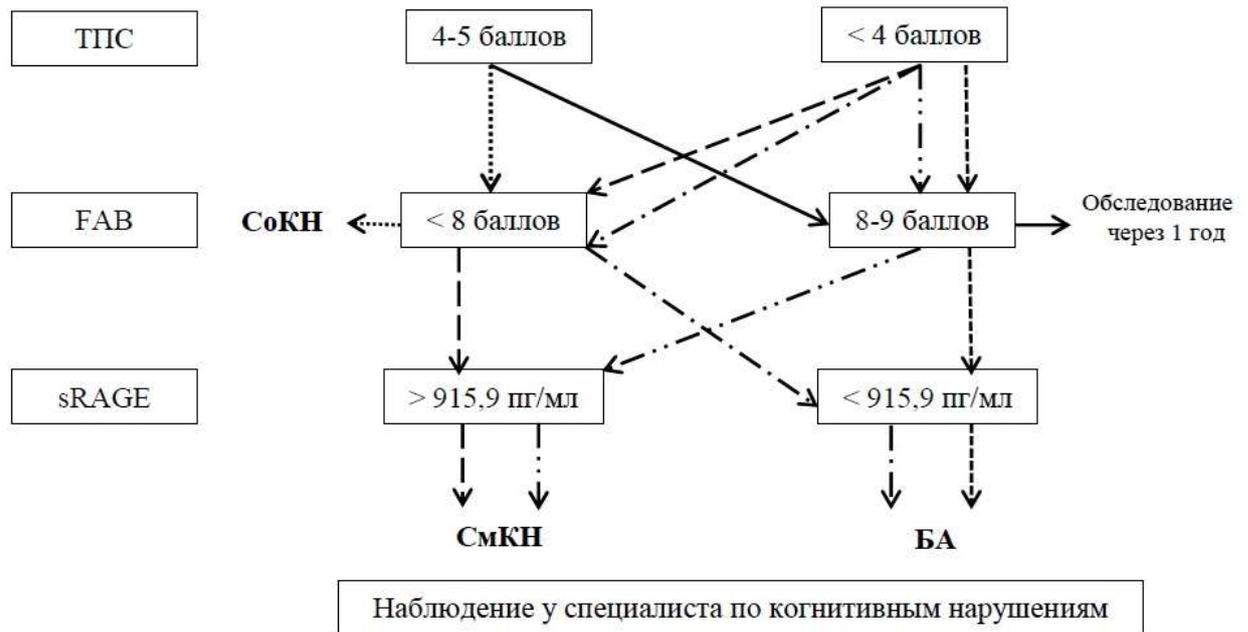
### ***5.2. Клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики когнитивных нарушений.***

Алгоритм диагностики когнитивных нарушений на уровне врача-невролога амбулаторного звена и специализированного приема представлен на рис. 14 и заключается в следующем: у пациента оценивают состояние когнитивной сферы при помощи ТПС и трех субшкал FAB («фонетическая беглость речи», «усложненная реакция выбора», «динамический праксис»).

У пациентов с результатом ТПС 4-5 баллов и суммарным баллом трех субшкал FAB 8-9 констатируют нормальный когнитивный статус и повторяют обследование через год.

У больных с результатом ТПС 4-5 баллов и суммарным баллом трех субшкал FAB менее 8 диагностируют СоКН.

При значении ТПС менее 4 баллов не зависимо от суммарного балла трех субшкал FAB производят иммуноферментный анализ сыворотки крови на содержание sRAGE, и при его величине менее 915,9 пг/мл диагностируют альцгеймеровские когнитивные нарушения, а при значении уровня рецептора более 915,9 пг/мл – смешанные сосудисто-дегенеративные когнитивные нарушения.



**Рисунок 14. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики когнитивных нарушений**

Примеры конкретного выполнения алгоритма:

**Пример № 1.** Пациент Л., 1938 г.р. (75 лет).

При нейропсихологическом обследовании: ТПС – 0 баллов; «фонетическая беглость речи» - 0 баллов, «усложненная реакция выбора» - 1 балл, «трехэтапное действие» - 3 балла, суммарный балл трех субшкал FAB – 4 балла.

Уровень sRAGE в сыворотке крови 349,8 пг/мл.

Диагноз: Вероятная болезнь Альцгеймера, позднее начало.

Пациент подлежит динамическому наблюдению у специалиста по когнитивным нарушениям.

**Пример № 2.** Пациент Б., 1950 г.р. (63 лет). При нейропсихологическом обследовании: ТПС – 4 балла; «фонетическая беглость речи» - 1 баллов, «усложненная реакция выбора» - 2 балла, «трехэтапное действие» - 3 балла, суммарный балл трех субшкал FAB – 6 баллов.

Диагноз: ЦВБ. Поздний восстановительный период ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. Синдром постинсультной сосудистой деменции.

Пациент подлежит динамическому наблюдению у невролога, кардиолога по месту жительства, коррекции сердечно-сосудистых факторов риска.

**Пример № 3.** Пациентка Т., 1934 г.р. (78 лет).

При нейропсихологическом обследовании: ТПС – 0 баллов; «фонетическая беглость речи» - 1 балл, «усложненная реакция выбора» - 1 балл, «трехэтапное действие» - 2 балла, суммарный балл трех субшкал FAB – 3 балла.

Уровень sRAGE в сыворотке крови 1314 пг/мл.

Диагноз: ЦВБ. Дисциркуляторная энцефалопатия III стадии на фоне гипертонической болезни, церебрального атеросклероза. Синдром смешанной сосудисто-дегенеративной деменции.

Пациентка подлежит динамическому наблюдению у специалиста по когнитивным нарушениям и агрессивной коррекции сердечно-сосудистых факторов риска.

Предлагаемый алгоритм диагностики когнитивных нарушений является объективным, доступным, легко воспроизводим, не требует больших временных затрат. Данный алгоритм может быть применен как в условиях специализированного приема, так и в условиях амбулаторного приема невролога. Алгоритм может быть использован с целью формирования групп больных, подлежащих различным видам динамического наблюдения.

Так, по нашему мнению, приоритетным в наблюдении больных с сосудистыми когнитивными нарушениями является коррекция подлежащего сердечно-сосудистого заболевания, исходя из чего данные больные могут наблюдаться амбулаторно у кардиолога и невролога. Больные же с болезнью Альцгеймера, на наш взгляд, нуждаются в наблюдении неврологами специализированного приема с целью подбора и коррекции

противодементной терапии. Особо тщательное наблюдение должны получать пациенты со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями, которые в равной степени нуждаются как в коррекции сердечно-сосудистых факторов риска, так и в динамическом наблюдении специалиста по когнитивным нарушениям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой распространенностью, медико-социальной и социально-экономической значимостью деменцию и недементные когнитивные нарушения, наиболее частыми причинами которых являются болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания, правомочно отождествлять с эпидемией XXI века [4, 13, 46, 55, 67, 68, 74, 117, 123, 130].

Распознавание клинических и лабораторных маркеров рассматриваемых состояний и их дифференциальная диагностика остается во многом нерешенной проблемой как в неврологии и нейрогериатрии в целом, так и дементологии в частности [116].

В исследовании участвовали пациенты Центра когнитивных нарушений, среди которых практически в равных долях были как пациенты с умеренными когнитивными нарушениями (49%), так и с когнитивными нарушениями, соответствующими степени деменцией (51%). Среди них было 132 (53%) мужчины и 119 (47%) женщин в возрасте от 30 до 86 лет. Средний возраст в обследуемой группе составил  $67,29 \pm 11,15$  лет.

Была выявлена следующая структура когнитивных нарушений по выраженности: среди пациентов с когнитивными нарушениями уровня деменции легкой и средней степени преобладали больные со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями, тогда как на стадии деменции тяжелой степени доминировали пациенты с болезнью Альцгеймера. Относительно равное соотношение альцгеймеровских и сосудистых когнитивных нарушений было выявлено лишь на стадии деменции легкой степени, на стадии умеренной деменции болезнь Альцгеймера преобладала над сосудистой деменцией, на стадии деменции тяжелой степени больных с сосудистыми когнитивными нарушениями не было.

Выявленная нами структура, во-первых, подтверждает данные о значительной доле смешанных когнитивных нарушений среди дементирующих заболеваний. При этом превалирование смешанных

когнитивных нарушений отмечается на стадии деменции легкой степени, что может быть связано с некоторой неспецифичностью клинической картины и трудностями диагностики на данном этапе. Во-вторых, сосудистые когнитивные нарушения чаще наблюдаются у больных с деменцией легкой степени, что может свидетельствовать о том, что сосудистый процесс в некотором смысле является более «доброкачественным» по сравнению с нейродегенеративным и не успевает привести к развитию тяжелых КН.

Для сопоставления нейропсихологических параметров на идентичной стадии познавательного дефицита всем пациентам было выполнено комплексное нейропсихологическое обследование, дающее возможность оценить состояние четырех когнитивных доменов: память, речь, зрительно-пространственные и регуляторно-динамические функции.

При помощи данного метода было выявлено, что различия в когнитивных профилях между группами пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями зависят от стадии процесса. Так, в дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений ведущее значение, как на стадии легкой, так и умеренной деменции имеет оценка семантической памяти. Среди регуляторных процессов, лишь инициация деятельности, лежащая в основе фонетической вербальной беглости, имеет дифференциальное значение. Тем не менее, нами впервые выявлено, что диагностическая значимость данного теста, как и всей лобной батареи, уменьшается на стадии умеренной деменции. Неспецифичным на стадии умеренной деменции становится и нарушение зрительно-пространственных функций.

Недостаточность семантического кодирования также является основным разграничительным критерием в диагностике сосудистых и смешанных когнитивных нарушений на стадии легкой и умеренной деменции.

В то же время, разница между альцгеймеровскими и смешанными когнитивными нарушениями на стадии легкой деменции отмечалась лишь в домене регуляторных функций, а на стадии умеренной деменции также наблюдались различия в доменах эпизодической памяти и зрительно-пространственных функций.

В целом, можно заключить, что дифференциальная диагностика трех рассмотренных видов когнитивных нарушений наиболее полно может быть выполнена лишь на стадии легкой и умеренной деменции при помощи оценки регуляторных процессов, эпизодической, семантической памяти и зрительно-пространственных функций.

Важно отметить, что актуальным остается вопрос о необходимости разработки нейропсихологических критериев типов умеренных когнитивных расстройств, которые могли бы быть использованы и применимы неврологами амбулаторного звена медицинской помощи для категоризации пациентов в группы риска и организации более пристального когнитивного мониторинга, так как с высокой степенью надежности отождествить варианты умеренных когнитивных расстройств с видом патологического процесса (болезнь Альцгеймера, сосудистый процесс или их сочетание) на основании лишь клинических данных не представляется возможным.

Для решения данной проблемы нами был проведен детальный нейропсихологический анализ и сравнение различных видов умеренных когнитивных нарушений. Было установлено, что нарушение отсроченного воспроизведения с низкой эффективностью семантического кодирования явилось основным нейропсихологическим феноменом, имеющим дифференциально-диагностическое значение. Данный факт полностью совпадает с теми данными, которые были получены нами при обследовании пациентов с деменцией. Среди регуляторных процессов имеют дифференциальное значение лишь программирование и тормозный контроль, лежащие в основе серийных движений и усложненной реакции выбора соответственно.

Таким образом, необходимый для дифференциации указанных видов умеренных когнитивных расстройств объем нейропсихологического тестирования должен включать тест для оценки семантического кодирования памяти (тест пяти слов) и тесты для оценки регуляторных процессов (субтесты «фонетическая беглость речи», «усложненная реакция выбора» и «динамический праксис» FAB).

Естественное течение синдрома деменции остается мало изученным ввиду ее нозологической гетерогенности, трудностей дифференциальной диагностики и отсутствия унифицированных критериев оценки когнитивного и функционального статусов [43, 74, 90, 136]. В то же время, определение закономерностей течения основных нозологических форм деменции представляется актуальным как с научной, так и с практической точки зрения. Данные закономерности, с одной стороны, способствуют уточнению патогенеза дементирующего процесса, с другой, – позволяют рассчитать медицинские и социальные ресурсы, необходимые для обеспечения помощи данным больным и оптимизировать организацию специализированной помощи [17].

Исходя из этого, в рамках выполненного исследования, было проведено динамическое наблюдение за больными с различными нозологическими формами выраженных когнитивных нарушений. При проведении анализа было выявлено изменение структуры жалоб и неврологического статуса, что, на наш взгляд не имеет диагностического значения. В то же время, имело место изменение нейропсихологического профиля когнитивных нарушений у ряда больных. С одной стороны, отмечалась трансформация альцгеймеровской и сосудистой деменции в смешанную, что может быть обусловлено общностью факторов риска и патогенетической связью между двумя процессами. С другой стороны, отмечена трансформация смешанной деменции в альцгеймеровский и сосудистый варианты, что может быть связано с рядом причин: недостаточной специфичностью нейропсихологического обследования,

флюктуацией когнитивного статуса, интерференцией между различными когнитивными процессами, которая не позволяет изолированно оценить состояние отдельного познавательного процесса и др. Данный феномен в очередной раз подчеркивает необходимость нейропсихологического мониторинга в отношении данных больных.

Кроме того, были выявлены основные предикторы когнитивного снижения через год после первоначального обследования: возраст больных, диагностированная болезнь Альцгеймера, низкий балл MMSE и ТПС. Низкий глобальный когнитивный статус, первичные нарушения памяти и установленная болезнь Альцгеймера явились также предикторами функционального нарушения.

У 30 пациентов с диагнозом «вероятная болезнь Альцгеймера» и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями определялся уровень рецепторов конечного продукта гликозилирования sRAGE в сыворотке крови методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа. Были изучены различия в содержании sRAGE в группах пациентов с болезнью Альцгеймера, смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и группе контроля. Пациенты с болезнью Альцгеймера характеризовались более низким содержанием sRAGE по сравнению с больными со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями ( $p=0,04$ ).

При сравнении все трех групп был получен критерий Краскала-Уоллеса ( $p=0,082$ ), позволяющий говорить о наличии различий в содержании sRAGE между пациентами с болезнью Альцгеймера, смешанными когнитивными нарушениями и группой контроля на уровне тенденции. Таким образом, в целом, гипотезу о том, что данные группы различаются по уровню рецепторов можно считать обоснованной, но для подтверждения отдельных межгрупповых различий (между контролем и больными с когнитивными нарушениями) требуется большая выборка.

Был выполнен корреляционный анализ содержания sRAGE в сыворотке крови и показателей когнитивного статуса. Несмотря на то, что нами не обнаружено корреляций между содержанием sRAGE в сыворотке крови и общими результатами нейропсихологических тестов и шкал, была выявлена взаимосвязь исследуемого маркера с субтестами, отражающими мнестическую деятельность, речь и зрительно-пространственные функции. Таким образом, выявленные ассоциации свидетельствуют о том, что низкий уровень sRAGE связан с худшим состоянием когнитивных доменов, характеризующих экспансию альцгеймеровского нейродегенеративного процесса. Данный факт подтверждает патогенетическую значимость изучаемого биомаркера.

На основании анализа соотношения распределений концентрации sRAGE в группе пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными когнитивными нарушениями была получена пороговая величина уровня рецептора, равная 915,9 пг/мл. Статистическая значимость данного порогового значения подтверждена анализом различий между группами пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными когнитивными нарушениями ( $p=0,048$ ). Были изучены различия нейропсихологических показателей у пациентов с уровнем sRAGE ниже и выше порогового значения.

Выполненное исследование значительно дополняет данные Emanuele E. et al. (2005) о более низком уровне рецепторов при болезни Альцгеймера по сравнению с сосудистой деменцией [41]. Руководствуясь критерием Краскала-Уоллеса, с определенной долей допущения можно также предположить, что уровень sRAGE при болезни Альцгеймера ниже, а при смешанных когнитивных нарушениях – выше по сравнению с контролем, тогда как по результатам исследования Emanuele E. et al. содержание рецептора при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции было ниже контрольных значений [41]. Экстраполируя эти данные, возможно предположить, что уровень sRAGE в сыворотке крови является наивысшим

именно в группе пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями, что может свидетельствовать как о специфичности процессов нейровоспаления и нейротоксичности у данной группы больных, так и о компенсаторных механизмах, реализуемых на уровне периферии.

На основании изученных нейропсихологических профилей и динамики когнитивных нарушений в ассоциации с уровнем sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями нами был разработан клиничко-лабораторного алгоритма дифференциальной диагностики когнитивных нарушений, предназначенный для использования и неврологами специализированного приема и амбулаторного звена медицинской помощи.

У пациента оценивают состояние когнитивной сферы при помощи ТПС и трех субшкал FAB («фонетическая беглость речи», «усложненная реакция выбора», «динамический праксис»), по результатам которых решается вопрос о дополнительном исследовании биомаркера sRAGE для дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера и смешанных когнитивных нарушений.

Предлагаемый алгоритм диагностики когнитивных нарушений является объективным, доступным, легко воспроизводим, не требует больших временных затрат. Данный алгоритм может быть применен как в условиях специализированного приема, так и в условиях амбулаторного приема невролога. Алгоритм может быть использован с целью формирования групп больных, подлежащих различным видам динамического наблюдения. Так, по нашему мнению, приоритетным в наблюдении больных с сосудистыми когнитивными нарушениями является коррекция подлежащего сердечно-сосудистого заболевания, исходя из чего данные больные могут наблюдаться амбулаторно у кардиолога и невролога. Больные же с болезнью Альцгеймера, на наш взгляд, нуждаются в наблюдении невролога специализированного приема с целью подбора и коррекции

противодементной терапии. Особо интенсивное наблюдение должны получать пациенты со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями, которые в равной степени нуждаются как в коррекции сердечно-сосудистых факторов риска, так и в динамическом наблюдении специалиста по когнитивным нарушениям.

## ВЫВОДЫ

1. Различия в нейропсихологических профилях пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями определяются стадией процесса. Недостаточность семантического кодирования памяти является основным нейропсихологическим параметром, имеющим дифференциально-диагностическую ценность на всех стадиях когнитивных нарушений, начиная с умеренных. Дифференциальная диагностика указанных типов когнитивных нарушений наиболее полно может быть выполнена на стадии легкой умеренной деменции при помощи оценки регуляторных процессов, эпизодической, семантической памяти и зрительно-пространственных функций.

2. Содержание sRAGE в сыворотке крови у пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями выше, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера. Уровень sRAGE в сыворотке крови связан с когнитивными доменами памяти, речи и зрительно-пространственных функций.

3. Клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, сосудистых и смешанных когнитивных нарушений включает оценку мнестически и регуляторных функций с последующим определением sRAGE в сыворотке крови.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациента с когнитивными нарушениями в условиях специализированного приема целесообразно оценивать состоятельность семантического кодирования памяти при помощи теста пяти слов или субтеста «Память» MoCA, эпизодическую память при помощи субтеста «Воспроизведение» MMSE, регуляторные функции при помощи FAB и зрительно-пространственные функции при помощи теста рисования часов, субтеста «копирование» MMSE или субтеста «куб» MoCA.

2. У пациентов пожилого и старческого возраста и/или с болезнью Альцгеймера и/или с низким баллом MMSE и/или ТПС возможно предполагать снижение когнитивного и функционального снижения через год после первоначального обследования, что следует учитывать при планировании лечебных, реабилитационных мероприятий и мер по уходу.

3. При дифференциальной диагностике когнитивных нарушений целесообразно оценивать содержание sRAGE в сыворотке крови. Уровень sRAGE в сыворотке крови равный 915,9 пг/мл можно расценивать как пороговое значение для дифференциальной диагностики указанных видов когнитивных нарушений.

4. Неврологам специализированных приемов и амбулаторного звена медицинской помощи рекомендуется использовать предложенный в работе клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики когнитивных нарушений.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Гистологическая и морфометрическая характеристика гиппокампа в различные возрастные периоды / Н.А. Зимушкина, П.В. Косарева, В.Г. Черкасова, В.П. Хоринко // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т.30. – №1. – С. 98-103.
2. Гусев Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 160 с.
3. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2003. – № 8. – С. 4-9.
4. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения / И.В. Дамулин // Consilium medicum. – 2004. - №2. – С. 138-141.
5. Дамулин И.В. Сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера / И.В. Дамулин. – М., 2002. – 85 с.
6. Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина, Н.Н. Коберская, Э.А. Мхитарян. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 264 с.
7. Егорова Н.С. Гендерные особенности когнитивных нарушений у лиц зрелого возраста: автореф. дисс...канд.мед.наук: 14.01.11 / Егорова Наталья Сергеевна. – Пермь, 2011. – 22 с.
8. Захаров В.В., Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.
9. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России / Ю.Б. Белоусов, С.К. Зырянов, Д.Ю. Белоусов и др. // Качественная клиническая практика, Спецвыпуск. Болезнь Альцгеймера. – 2009. – С. 3-28.
10. Кулеш А.А. Гетерогенность когнитивных нарушений в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта / А.А. Кулеш, В.В.

- Шестаков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 8-2. – С. 31-34.
11. Кулеш А.А. Нейропсихологический профиль когнитивных нарушений в ассоциации с состоянием секреции мелатонина и холинэстеразной активностью сыворотки крови в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Кулеш Алексей Александрович. – Пермь, 2012. – 26 с.
  12. Кулеш А.А. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т.113. – № 7. – С. 24-28.
  13. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 256 с.
  14. Левин О.С. Диагностика и лечение умеренно выраженных когнитивных нарушений в пожилом возрасте / О.С. Левин // Журн. неврол. и психиатр. – 2006. – №8. – С. 42-49.
  15. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении / О.С. Левин // Consilium medicum. – 2007. – № 8. – С. 72-79.
  16. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии / А.Р. Лурия. – М.: Изд-во МГУ, 1973. – 374 с.
  17. Неврологическая помощь больным с когнитивными нарушениями в Пермском крае / В.Г. Черкасова, Н.А. Зимущкина, О.Ф. Кривощекова, Н.С. Егорова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 10-2. – С. 65-66.
  18. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б.Гехт. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2009. – 1040 с.
  19. Пустоханова Л.В. Возможности оценки когнитивного статуса больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / Л.В.

- Пустоханова, Е.М. Морозова // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 51. – № 2.1. – С. 180-186.
20. Черкасова В.Г. Вторичные церебральные атрофии: клиническая характеристика, диагностика и возможности терапии: дис. ... док. мед. наук: 14.00.13 / Черкасова Вера Георгиевна. – Пермь, 2005. – 236 с.
21. Черкасова В.Г. Этиология, клинические проявления и возможности терапии церебральных атрофических процессов: дис...канд. мед. наук: 14.00.13. / Черкасова Вера Георгиевна. – Пермь, 2001. – 236 с.
22. Шестаков В.В. Нейропсихологический профиль когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта / В.В. Шестаков, А.А. Кулеш // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 28. – №1. – С. 17-21.
23. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогериатрии / Н.Н. Яхно // В кн.: Достижения в нейрогериатрии. – М.: МЕДпресс-информ, 1995. – С.9-27.
24. Яхно Н.Н. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 10. – С. 539-542.
25. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике / Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11. – Приложение №1. – С. 4-12.
26. Яхно Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения / Н.Н. Яхно, О.С. Левин, И.В. Дамулин // Неврологический журнал. – 2001. – №3. – С. 10-18.
27. Alzheimer's Association, 2008. Alzheimer's Disease Facts and Figures // Alzheimer's & Dementia. – 2008. – Vol. 4. – P. 110-133.
28. Alzheimer's disease: an inflammatory disease? / K. Fassbender, C. Masters, K. Beyreuther et al. // Neurobiol. Aging. – 2000. – Vol. 21. – P. 433-436.
29. An enzyme-generated fragment of tau measured in serum shows an inverse-correlation to cognitive function / K. Henriksen, Y. Wang, M.G. Sorensen et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (5). – P. 1-7.

30. Anosognosia in very mild Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment / E. Kalbe, E. Salmon, D. Perani et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2005. – Vol. 19. – P. 349-356.
31. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes / K.C. Tan, S.W. Shiu, W.S. Chow et al. // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49(11). – P. 2756-2762.
32. Awareness of deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: do MCI patients have impaired insight / A. Vogel, J. Stokholm, A. Gade et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2004. – Vol. 17. – P. 181-187.
33. Beta-amyloid-17 is a major beta-amyloid fragment isoform in cerebrospinal fluid and blood that shows diagnostic value / V. Perez, L. Sarasa, J.A. Allue et al. // *Alzheimers Dement*. – 2012. – Vol. 8. – P. 2-40.
34. Biomarkers from the amyloid-beta pool in blood are associated with an increased likelihood of suffering from mild cognitive impairment / V. Perez-Grijalba, P. Pesini, I. Monleon et al. // *J Alzheimers Dis*. – 2013. – Vol. 36. – P. 211-219.
35. Brain infarction and clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study / D.A. Snowdon, L.H. Greiner, J.A. Mortimer et al. // *JAMA*. – 1997. – Vol. 277. – P. 813-817.
36. Brendan J. Dementia Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment / J. Brendan, B.J. Kelley, R.C. Petersen // *Neurologic Clinics*. – 2007. – Vol. 25. – P. 577-609.
37. Castello M.A. On the origin of Alzheimer's disease. Trials and tribulations of the amyloid hypothesis / M.A. Castello, S. Soriano // *Ageing Research Reviews*. – 2014. – Vol. 13. – P. 10-12.
38. Changes in Cognitive Function over 3 Years after First-Ever Stroke and Predictors of Cognitive Impairment and Long-Term Cognitive Stability: The Erlangen Stroke Project / T.G. Liman, P.U. Heuschmann, M. Endres et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2011. – Vol. 31. – P. 291-299.

39. Changes in plasma amyloid beta in a longitudinal study of aging and Alzheimer's disease / A. Rembach, N.G. Faux, A.D. Watt et al. // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. – 2014. – Vol. 10. – P. 53-61.
40. Characteristics of cognitive impairment in patients with leukoaraiosis / J.L. Yuan, S.K. Wang, P. Peng et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2012. – Vol. 92(3). – P.147-151.
41. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia / E. Emanuele, A. D'Angelo, C. Tomaino et al. // *Arch Neurol*. – 2005. – Vol. 62. – P. 1734-1736.
42. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease / G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein et al. // *Neurology*. – 1984. – Vol. 34(7). – P. 939-944.
43. Cognitive predictors of functional decline in vascular dementia / A. Jefferson, D. Cahn-Weiner, P. Boyle et al. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2006. – Vol. 21 (8). – P.752-754.
44. Cognitive Profiles in Alzheimer's Disease and in Mild Cognitive Impairment of Different Etiologies / D.A. Loewenstein, A. Acevedo, J. Agron et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2006. – Vol. 21. – P. 309-315.
45. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers / H.C. Chui, J.I. Victoroff, D. Margolin et al. // *Neurology*. – 1992. –Vol. 42. – P. 473-480.
46. Cumming T. Dementia and stroke: the present and future epidemic / T. Cumming, A. Brodtmann // *International Journal of Stroke*. – 2010. – Vol. 5. – P. 453-454.
47. Current concepts in mild cognitive impairment / R.S. Petersen, R. Doody, A. Kurz et al. // *Arch Neurol*. – 2001. – Vol.58 – P. 1985-1992.

48. Decreased beta-amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease / T. Sunderland, G. Linker, N. Mirza et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 317-324.
49. Decreased plasma levels of soluble low density lipoprotein receptor-related protein-1 (sLRP) and the soluble form of the receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in the clinical diagnosis of Alzheimer's disease / F. Liang, J. Jia, S. Wang et al. *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2013. – Vol. 20. – P. 357-361.
50. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension / D. Geroldi, C. Falcone, E. Emanuele et al. // *J Hypertens*. – 2005. – Vol. 23(9). – P.1725-1729.
51. Dementia after stroke: frequency, risk and clinical features in a hospitalized cohort / T.K. Tatemichi, D.W. Desmond, R. Mayeux et al. // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42. – P. 1185-1193.
52. Dementia After Stroke: The Framingham Study / C. Ivan, S. Seshadri, A. Beiser et al. // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 1264-1268.
53. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions for dementia in the Helsinki Aging Memory Study (SAM) cohort / T. Pohjasvaara, T. Erkinjuntti, R. Vataja, M. Kaste // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 785-792.
54. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease / S. Galluzzi, C.-F. Sheu, O. Zanetti et al. // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. – 2005. – Vol. 19. – P. 196-203.
55. Early biomarkers for post-stroke cognitive impairment / L. Qian, L. Ding, L. Cheng et al. // *J Neurol*. – 2012. – Vol. 259(10). – P. 2111-2118.
56. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease / J. Hort, J.T. O'Brien, G. Gainotti et al. // *European Journal of Neurology*. – 2010. – № 17. – P. 1236-1248.
57. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease / K. Nakamura, S.

- Yamagishi, H. Adachi et al. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2007. – Vol. 23(5). – P. 368-371.
58. Erkinjuntti T. The concept of vascular cognitive impairment / T. Erkinjuntti, S. Gauthier // *Front Neurol Neurosci.* – 2009. – Vol. 24. – P. 79-85.
59. Evolution of Cognitive Impairment After Stroke and Risk Factors for Delayed Progression / T. Ser, R. Barba, M. Morin et al. // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 2670-2675.
60. Expression of a novel secreted splice variant of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in human brain astrocytes and peripheral blood mononuclear cells / I.H. Park, S.I. Yeon, J.H. Youn et al. // *Mol. Immunol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1203-1211.
61. Extension and refinement of the predictive value of different classes of markers in ADNI: Four-year follow-up data / J.J. Gomar, C. Conejero-Goldberg, P. Davies and T.E. Goldberg // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1-9.
62. Factors affecting Abeta plasma levels and their utility as biomarkers in ADNI / J.B. Toledo, H. Vanderstichele, M. Figurski et al. // *Acta Neuropathol.* – 2011. – Vol. 122. – P. 401-413.
63. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke / D.W. Desmond, J.T. Moroney, M.C. Paik et al. // *Neurology.* – 2000. – Vol. 56. – P. 1124-1131.
64. Frequency and determinants of poststroke cognitive impairment at three and twelve months in Chile / C. Delgado, A. Donoso, P. Orellana et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2010. - Vol. 29(5). – P. 397-405.
65. Gauthier S. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease / S. Gauthier. – London: Informa healthcare, 2007. – 393 p.
66. Geroldi D. Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target / D. Geroldi, C. Falcone, E. Emanuele // *Curr Med Chem.* – 2006. – Vol. 13(17). – P. 1971-1978.

67. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study / C.P. Ferri, M. Prince, C. Brayne et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, №9503. – P. 2112-2117.
68. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions / O. Godefroy // *J Neurol*. – 2003. – Vol. 250. – P. 1-6.
69. Goldman L. Goldman's Cecil Medicine, Twenty-Fourth Edition / L. Goldman, A.I. Schafer. – 2012. – P. 2274-2283.
70. Graham N.L. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia / N.L. Graham, T. Emery, J.R. Hodges // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2004. – № 75. – P. 61-71.
71. Health-care use and cost in dementia caregivers: Longitudinal results from the Predictors Caregiver Study / C.W. Zhua, N. Scarmeasb, K. Ornsteina // *Alzheimer's & Dementia*. – 2014. – Vol. 10. – P. 1-11.
72. Hippocampal RAGE immunoreactivity in early and advanced Alzheimer's disease / M.C. Miller, R. Tavares, C.E. Johanson et al. // *Brain Res*. – 2008. – Vol. 1230. – P. 273-280.
73. Immune profiling in blood identifies sTNF-R1 performing comparably well as biomarker panels for classification of Alzheimer's disease patients / C. Laske, M. Schmohl, T. Leyhe et al. // *J Alzheimers Dis*. – 2013. – Vol. 34. – P. 367-375.
74. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort / S. Larrieu, L. Letenneur, J.M. Orgogozo et al. // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 1594-1599.
75. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group / L. Fratiglioni, L.J. Launer, K. Andersen et al. // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54. – P. 510-515.
76. Inflammation and Alzheimer's disease / H. Akiyama, S. Barger, S. Barnum et al. // *Neurobiol. Aging*. – 2000. – Vol. 21. – P. 383-442.

77. Influence of the Pro12Ala polymorphism of PPAR- $\gamma$  on age at onset and sRAGE levels in Alzheimer's disease / L. Yao, K. Li, L. Zhang et al. // *Brain Research*. – 2009. – Vol. 1291. – P. 133-139.
78. Intellectual decline after stroke. The Framingham study / C.S. Kase, P.A. Wolf, M. Kelly-Hayes et al. // *Stroke*. -1998. – Vol. 29. – P. 47-56.
79. Jacobsen J.S. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in Alzheimer's disease / J.S. Jacobsen, P. Reinhart, M.N. Pangalos // *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. – 2005. – Vol. 2. – P. 612-626.
80. Jellinger K.A. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia / K.A. Jellinger // *Acta Neuropathol (Berl.)*. – 2007. – Vol. 21. – P. 349-388.
81. Jellinger K.A. Vascular Dementia Neuropathological evaluation of mixed dementia/ K.A. Jellinger, J. Attems // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2007. – Vol. 257. – P. 80-87.
82. Jellinger K.A. The enigma of mixed dementia / K.A. Jellinger // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. – 2007. – Vol. 3. – P. 40-53.
83. Kelley B.J. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients / B.J. Kelley, B.F. Boeve, K.A. Josephs // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 1502-1508.
84. Kinsella K. Census bureau: international population reports / K. Kinsella, H. Wan // *An Aging World*. - 2008.
85. Korczyn A.D. Vascular Dementia / A.D. Korczyn, V. Vakhapova, L.T. Grinberg // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 322. – P. 2-10.
86. Kuruppu D.K. Young-onset dementia / D.K. Kuruppu, B.R. Matthews // *Semin. Neurol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 365–385.
87. Langa K.M. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications / K.M. Langa, N.L. Foster, E.B. Larson // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2901-2909.

88. Launer L.J. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence / L.J. Launer // *Ageing Res. Rev.* – 2002. – Vol. 1. – P. 61-77.
89. Linking MRI hyperintensities with patterns of neuropsychological impairment / D. Libon, C. Price, T. Giovannetti et al. // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39. – P. 806-813.
90. Longitudinal changes in memory and executive functioning are associated with longitudinal change in instrumental activities of daily living in older adults / F.S. Tomaszewski, D.A. Cahn-Weiner, D.J. Harvey et al. // *Clin Neuropsychol.* – 2009. – Vol. 23(3). – P. 446-461.
91. Looi J. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests / J. Looi, P. Sachdev // *Neurology.* – 1999. – Vol. 53. – P. 630-678.
92. Low levels of plasma soluble receptor for advanced glycation end products are associated with severe leukoaraiosis in acute stroke patients / C. Yokota, K. Minematsu, Y. Tomii et al. // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2009. – Vol. 287. – P. 41-44.
93. Maillet D. Association between prefrontal activity and volume change in prefrontal and medial temporal lobes in aging and dementia: A review / D. Maillet, M.N. Rajah // *Ageing Research Reviews.* - 2013. – Vol. 12 (2). - P. 479-489.
94. Markers of endothelial dysfunction in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia / G. Zuliani, M. Cavalieri, M. Galvani et al. // *J Neurol Sci.* – 2008. – Vol. 272. – P. 164-170.
95. Midlife risk score for the prediction of dementia four decades later / L.G. Exalto, C.P. Quesenberry, D. Barnes et al. // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* – 2013. – Vol. 9. – P. 1-9.
96. Mikhailova N.M. 16th AEP Congress Mixed dementia: A cohort study / N.M. Mikhailova // *European Psychiatry.* – 2008. – Vol. 23. – P. 195.
97. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of

- the European Consortium on Alzheimer's Disease / F. Portet, P.J. Ousset, P.J. Visser et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77. – P. 714-718.
98. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome / R.S. Petersen, G.E. Smith, S.C. Waring et al. // *Arch Neurol*. – 1999. – Vol.56 – P. 303-308.
99. Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later / R.S. Petersen, D.S. Knopman, B.F. Boeve et al. // *Arch Neurol*. – 2009. – Vol. 66. – P. 1447-1455.
100. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease / M.T. Heneka, M.K. O'Banion, D. Terwel et al. // *J Neural Transm*. – 2010. – Vol. 117. – P. 919-947.
101. Neurological signs in relation of type of cerebrovascular disease in vascular dementia / S. Staekenborg, W. Van der Flier, E. Van Straaten et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 317-322.
102. Newson R.S. The nature of subjective cognitive complaints of older adults / R.S. Newson, E.B. Kemps // *Int J Aging Hum Dev*. – 2006. – Vol. 63. – P. 139-151.
103. NINDS and Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards / V. Hachinski, C. Iadecola, R.C. Peterson et al. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 2220-2241.
104. Oeppen J. Demography. Broken limits to life expectancy / J. Oeppen, J.W. Vaupel // *Science*. – 2002. – Vol. 296. – P. 1029-1031.
105. Pendlebury S.T. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis / S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8. – P. 1006-1018.
106. Personality and risk of Alzheimer's disease: New data and meta-analysis / A. Terracciano, A.R. Sutin, Y. An et al. // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. – 2013. – Vol. 9. – P. 1-8.
107. Perry V.H. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic

- neurodegeneration / V.H. Perry, J. Teeling // *Semin Immunopathol.* – 2013. – Vol. 35. – P. 601-612.
108. Petersen R.C. Alzheimer's disease: progress in prediction / R.C. Petersen // *The Lancet Neurology.* – 2010. – Vol. 9 (1) – P. 4-5.
109. Petersen R.S. Consensus on mild cognitive impairment / R.S. Petersen, J. Touchon // *Research and practice in Alzheimer's disease, E.A.D.C. / A.D.C.S. Joint meeting.* – 2005. – Vol. 10. – P. 24-32.
110. Plasma amyloid-beta as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis / A. Koyama, O.I. Okereke, T. Yang et al. // *Arch Neurol.* – 2012. – Vol. 69. – P. 824-831.
111. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men / C. Falcone, E. Emanuele, A. D'Angelo et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1032-1037.
112. Poststroke dementia / D. Leys, H. Henon, M.A. Mackowiak-Cordoliani, F. Pasquier // *Lancet Neurol.* – 2005. – Vol. – P. 752-759.
113. Poststroke dementia: clinical features and risk factors / R. Barba, S. Martinez-Espinosa, E. Rodriguez-Garcia et al. // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 1494-1501.
114. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline / H. Henon, I. Durieu, D. Guerouaou et al. // *Neurology.* – 2001. – Vol. 57. – P. 1216-1222.
115. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group / A. Lobo, L.J. Launer, L. Fratiglioni et al. // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54 (5). – P. 4-9.
116. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease / B.R. Reed, D.M. Mungas, J.H. Kramer et al. // *J. Brain.* – 2007. – Vol. 130. – P. 731-739.

117. Qiu C. The epidemiology of the dementias: an update / C. Qiu, D. De Ronchi, L. Fratiglioni // *Curr Opin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 20. – P. 380-385.
118. Regional atrophy is associated with impairment in distinct cognitive domains in Alzheimer's disease / L.L. Smits, B.M. Tijms, M.R. Benedictus et al. // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. – 2013. – P. 1-7.
119. Reiman E.M. Alzheimer's disease and other dementias: advances in 2013 / E.M. Reiman // *Lancet Neurology*. – 2014. – Vol.13 (1). – P. 3-5.
120. Risk factors for incident dementia after stroke and transient ischemic attack / J. Yang, A. Wong, Z. Wang et al. // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. – 2014. – Vol. 10. – P. 1-8.
121. Risk factors in late adolescence for young-onset dementia in men: a nationwide cohort study / P. Nordström, A. Nordström, M. Eriksson et al. // *JAMA Intern Med* – 2013. – Vol. 173. – P. 1612-1620.
122. Risk of mortality with vitamin E supplements: the Cache study / K.M. Hayden, K.A. Welsh-Bohmer, H.J. Wengreen et al. // *Am J Med*. – 2007. – Vol. 120. – P. 180-184.
123. Roberts R. Epidemiology of mild cognitive impairment: The Mayo Clinic Study of Aging / R. Roberts // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. – 2013. – Vol. 9(4). – P. P122-P122.
124. Robinson R.G. The clinical neuropsychiatry of stroke / R.G. Robinson. – Cambridge: University Press, 2006. – 470 p.
125. Schmidtke K. Cerebral small vessel disease: how does it progress / K. Schmidtke, M. Hull // *J Neurol Sci*. – 2005. – Vol. 229–230. – P. 13-20.
126. Serum sphingomyelins and ceramides are early predictors of memory impairment / M.M. Mielke, V.V. Bandaru, N.J. Haughey et al. // *Neurobiol Aging*. – 2010. – Vol. 31. – P. 17-24.
127. Smith E.E. b-amyloid, blood vessels, and brain function / E.E. Smith, S.M. Greenberg // *Stroke* 2009. – Vol. 40. – P. 2601-2606.

128. Snyder H.M. Developing novel blood-based biomarkers for Alzheimer's disease / H.M. Snyder, M.C. Carrillo, F. Grodstein // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. – 2014. – Vol. 10. – P. 109-114.
129. Soluble forms of RAGE in internal medicine / N. Vazzana, F. Santilli, C. Cuccurullo, G. Davì // *Intern Emerg Med*. – 2009. – Vol. 4(5). – P. 389-401.
130. Sosa-Ortiz A.L. Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease / A.L. Sosa-Ortiz, I. Acosta-Castillo, M.J. Prince // *Archives of Medical Research*. – 2012. – Vol. 43. – P. 600-608.
131. Srikanth V. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease / V. Srikanth, A. Maczurek, T. Phan // *Neurobiology of Aging*. – 2011. – Vol. 32. – P. 763-777.
132. Subcortical ischemic vascular dementia / G.C. Roman, T. Erkinjuntti, A. Wallin et al. // *Lancet Neurology*. – 2002. – Vol. 1. – P. 426-436.
133. Subjective cognitive decline: Self and informant comparisons / R.J. Caselli, K. Chen, D.E.C. Locke et al. // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. – 2014. – Vol. 10. – P. 93-98.
134. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease / C. Holmes, C. Cunningham, E. Zotova et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – P. 768-774.
135. Takizawa C. Alzheimer's Association International Conference 2013 Clinical and economic burden of Alzheimer's disease in the United States and in Europe / C. Takizawa, J. Durga // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. – 2013. – Vol. 9. – P. 464-465.
136. The assessment of changes in cognitive functioning: reliable change indices for neuropsychological instruments in the elderly - a systematic review / J. Stein, M. Luppá, E. Brähler et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2010. – Vol. 29(3). – P. 275-286.
137. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's

- disease / S.S. Mirra, A. Heyman, D. McKeel et al. // *Neurology*. – 1991. – Vol. 41. – P. 479-486.
138. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / G.M. McKhann, D.S. Knopman, H. Chertkow et al. // *Alzheimers Dement*. – 2011. – Vol. 7(3). - P. 263–269.
139. The diagnosis of young-onset dementia / M.N. Rossor, N.C. Fox, C.J. Mummery et al. // *Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9. – P. 793-806.
140. The effect of white matter lesions on cognition in the elderly / G.B. Frisoni, S. Galluzzi, L. Pantoni et al. // *Nat. Clin. Pract. Neurology*. – 2007. – Vol. 3. – P. 620-627.
141. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis / M. Prince, R. Bryce, E. Albanese et al. // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. – 2013. – Vol. 9 – P. 63–75.
142. The intersection of amyloid beta and tau in glutamatergic synaptic dysfunction and collapse in Alzheimer's disease / J.L. Crimins, A. Pooler, M. Polydoro, J.I. Luebke, T.L. Spires-Jones // *Ageing Research Reviews*. – 2013. – Vol. 12 (3). – P. 757-763.
143. The magnitude of dementia occurrence in the world / A. Wimo, B. Winblad, H. Aguero-Torres et al. // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. – 2003. – Vol. 17 (2). – P. 63-67.
144. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients / P.S. Sachdev, H. Brodaty, M.J. Valenzuela et al. // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 912-919.
145. The Reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population / Y.P. Jin, S. Di Legge, T. Ostbye et al. // *Alzheimers Dement*. – 2006. – Vol.2. – P. 171-178.
146. Toth C. RAGE, diabetes, and the nervous system / C. Toth, J. Martinez, D.W. Zochodne // *Curr Mol Med*. – 2007. – Vol. 7(8). – P. 766-776.

147. 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 / R.A. Sperling, P.S. Aisen, L.A. Beckett et al. // *Alzheimers Dement.* – 2011. – Vol. 7. – P. 280-292.
148. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers / C.R. Jack, D.S. Knopman, W.J. Jagust et al. // *Lancet Neurol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 207-216.
149. Van der Flier W. Epidemiology of dementia / W. Van der Flier, P. Sheltens. – Brussel: EFNS, 2006.
150. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN Inter-national Workshop / G.C. Román, T.K. Tatemichi, T. Erkinjuntti et al. // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43(2). – P. 250-260.
151. Visuospatial Memory in Healthy Elderly, AD and MCI: A Review / T. Iachini, A. Iavarone, V.P. Senese et al. // *Current Aging Science.* – 2009. – Vol. 2. – P. 43-59.
152. White matter hyperintensities, executive function and global cognitive performance in vascular mild cognitive impairment / F.K. Sudo, C.E. Alves, G.S. Alves et al. // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2013. – Vol. 71(7). – P. 431-436.
153. White Prevalence and Trends of Alzheimer's Disease and Other Age-Related Cognitive Impairment in the United States Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States / W.A. Rocca, R.C. Petersen, D.S. Knopman et al. // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* – 2011. – Vol. 7. – P. 80-93.
154. Yamagishi S. Soluble form of a receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker / S. Yamagishi, T. Matsui // *Front Biosci (Elite Ed).* – 2010. – Vol. 2. – P. 1184-1195.

155. Zekry D. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment / D. Zekry, J.J. Hauw, G. Gold // J Am Geriatr Soc. – 2002. – Vol. 50. – P. 1431-1438.
156. Zhou A. Different cognitive profiles between mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease and mild cognitive impairment of Alzheimer's disease origin / A. Zhou, J. Jia // J Int Neuropsychol Soc. – 2009. – Vol. 15(6). – P. 898-905.

**ЦЕНТР КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ (кабинет ПАМЯТИ)**

г. Пермь, ул. Екатерининская 84а, Медицинский центр, тел: 8(342)-294-31-74

**ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА, дата \_\_\_\_\_**

ФИО \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_

Образование \_\_\_\_\_ Профессия \_\_\_\_\_ Доминирующая рука П / Л Национальность \_\_\_\_\_

Инвалидность: I, II, IIIВредные привычки:Жалобы (подчеркнуть):

- Снижение памяти
- Нарушение пространственной ориентации
- Затруднение в поиске слов
- Затруднение при счете
- Снижение умственной работоспособности

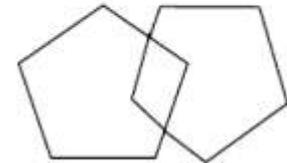
- Невнимательность/рассеянность
- Другие когнитивные проблемы
- Другие жалобы \_\_\_\_\_

Поведение: адекватное, агрессия, полевое поведение...Анамнез:Неврологический статус:

Объективизация когнитивных нарушений:

Краткое исследование психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination)

Субтест	Процедура	Балл N	Балл
Ориентировка во времени	Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0-5	
Ориентировка в месте	Где мы находимся (страна, область, город, клиника, этаж)	0-5	
Запоминание	Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0-3	
Внимание и счет	Серийный счет (от 100 отнять 7, потом еще раз 7, всего пять раз)	0-5	
Воспроизведение	Припомните 3 слова (см. пункт 3)	0-3	
Речь	Показываем ручку и часы, спрашиваем: «Как это называется?»	0-2	
	Просим повторить предложение: «Никаких если, и или но»	0-1	
	Выполнение 3-этапной команды: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	0-3	
	Прочтите и выполните «Закройте глаза»	0-1	
Напишите предложение	0-1		
Конструктивный праксис	Срисуйте рисунок	0-1	
Общий балл		0-30	



28-30 баллов - нет нарушений когнитивных функций  
 24-27 баллов - предметные когнитивные нарушения  
 20-23 балла - деменция легкой степени выраженности  
 11-19 баллов - деменция умеренной степени выраженности  
 0-10 баллов - тяжелая деменция

**Тест « 5 слов»****ЛИМОНАД-КУЗНЕЧИК-БЛЮДЦЕ-ГРУЗОВИК-КИНОТЕАТР**

Воспроизведение: слов + подсказки

Через 5 минут: слов + подсказки

## Приложение 1. (продолжение)

**Батарейка лобной дисфункции****Тест рисования часов**

№	Функция	Баллы (норма)	Баллы (факт)
1	Концептуализация	3	
2	Беглость речи	3	
3	Динамический праксис	3	
4	Простая реакция выбора	3	
5	Усложненная реакция выбора	3	
6	Исследование хватательных рефлексов	3	
	Сумма	18	

Оценка результатов:

Семантическая речь (кол-во названий растений за 1 мин): \_\_\_\_\_

Дополнительные методы исследования:

Диагноз:

Рекомендации:

Повторная явка: «    » \_\_\_\_\_ 20    г.

Врач невролог

МП \_\_\_\_\_

**Монреальская шкала оценки когнитивных функций**

ИМЯ:  
Образование:  
Пол:

Дата рождения:  
ДАТА:

<b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b>		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)			БАЛЛЫ	
							_ / 5	
<b>НАЗЫВАНИЕ</b>								_ / 3
<b>ПАМЯТЬ</b>	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов
		Попытка 1						
		Попытка 2						
<b>ВНИМАНИЕ</b>	Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [ ] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [ ] 7 4 2							_ / 2
	Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. [ ] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ							_ / 1
	Серийное вычитание по 7 из 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.							_ / 3
<b>РЕЧЬ</b>	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ]							_ / 2
	Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [ ] ____ (N ≥ 11 слов)							_ / 1
<b>АБСТРАКЦИЯ</b>	Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [ ] поезд - велосипед [ ] часы - линейка							_ / 2
<b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО [ ]	БАРХАТ [ ]	ЦЕРКОВЬ [ ]	ФИАЛКА [ ]	КРАСНЫЙ [ ]	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	_ / 5
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>	Подсказка категории							
	Множественный выбор							
<b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>	[ ] Дата [ ] Месяц [ ] Год [ ] День недели [ ] Место [ ] Город							_ / 6
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		<a href="http://www.mocatest.org">www.mocatest.org</a>		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ		_ / 30
Проведено: _____				перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12		

**Гериатрическая шкала депрессии (GDS 15)**  
(Yesavage и соавт., 1983)

<b>N</b>	<b>Вопрос</b>	<b>Да Нет</b>
1	Довольны Вы своей жизнью в целом?	
2	Не утратили ли Вы интерес ко многому из того, что интересовало Вас раньше?	
3	Не возникает ли у Вас ощущения, что Ваша жизнь стала пустой?	
4	Вам часто бывает скучно?	
5	Пребываете ли в хорошем расположении духа большую часть времени?	
6	Возникают ли у Вас эпизодически опасения, что с Вами может произойти что-то плохое?	
7	Чувствуете ли Вы себя счастливым большую часть времени?	
8	Вы часто чувствуете себя беспомощным?	
9	Предпочитаете ли Вы оставаться дома, а не выходить «в свет» или находить себе новые занятия?	
10	Чувствуете ли Вы, что у Вас больше проблем с памятью, чем у большинства других людей	
11	Думаете ли Вы, что жить сейчас – это замечательно?	
12	Ощущаете ли Вы удовлетворение тем, как складывается Ваша жизнь в настоящее время?	
13	Чувствуете ли Вы, что наполнены энергией?	
14	Ощущаете ли Вы, что попали в безнадежную ситуацию?	
15	Считаете ли Вы, что большинство людей лучше Вас?	

1 балл при ответе «Да» на вопросы: 2-4, 6, 8, 10, 14, 15 и при ответе «Нет» на вопросы: 1, 5, 7, 9, 11, 12, 13

*Оценка:* суммарная оценка 6 и более свидетельствует о наличии депрессии

## ШКАЛА САМООЦЕНКИ АПАТИИ (AES-SELF-RATED)

Для каждого пункта подчеркните ответ, который наилучшим образом описывает ваши мысли, чувства и действия за последний месяц

<b>1. Я интересуюсь делами</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>2. Я занимаюсь делами в течение дня</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>3. Для меня важно взяться за дело самому</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>4. Я заинтересован в получении нового опыта</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>5. Я заинтересован в изучении нового</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>6. Я прилагаю немного усилий для достижения чего-либо</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>7. Я подхожу к жизни энергично</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>8. Для меня важно довести работу до конца</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>9. Я провожу время за делами, которые мне интересны</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>10. Кто-то каждый день должен говорить мне, что делать</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>11. Я озабочен своими проблемами меньше, чем должен</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>12. У меня есть друзья</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>13. Для меня важно встречаться с друзьями</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>14. Я воодушевляюсь, когда случается что-то хорошее</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>15. Я имею верное представление о моих проблемах</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>16. Для меня важно в течение дня заниматься делами</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>17. Я обладаю инициативой</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО
<b>18. У меня есть мотивация</b>			
СОВСЕМ НЕТ	МАЛО	НЕМНОГО	ДОСТАТОЧНО

The Apathy Evaluation Scale was developed by Robert S. Marin, M.D. Development and validation studies are described in RS Marin, RC Biedrzycki, S Firinciogullari: "Reliability and Validity of the Apathy Evaluation Scale," *Psychiatry Research*, 38:143-162, 1991

## **ШКАЛА ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ**

(Lawton, Brody, 1969)

### ***Инструментальная повседневная активность***

#### ***А. Пользование телефоном***

1. использует телефон по своей собственной инициативе – находит и набирает номера и т.д. - 3
2. Набирает несколько хорошо знакомых номеров – 2
3. отвечает на телефонные звонки, но не набирает номера – 1
4. Совсем не пользуется телефоном - 0

#### ***В. Покупки в магазине***

1. Делает все необходимые покупки независимо - 3
2. Делает покупки независимо по ограниченному списку – 2
3. Нуждается в сопровождении при выполнении любых покупок - 1
4. Совсем не может осуществлять покупки - 0

#### ***С. Приготовление пищи***

1. Планирует, готовит и сервирует пищу независимо – 3
2. Готовит адекватную пищу, если предоставлены все ингредиенты – 2
3. Разогревает, сервирует и готовит пищу, но не отвечающую диете – 1
4. Нуждается в том, чтобы пища была приготовлена и сервирована – 0

#### ***Д. Работа по дому***

1. В основном делает все по дому самостоятельно, с эпизодической помощью (при выполнении наиболее трудных домашних дел) – 4
2. Выполняет простые действия, такие как мытье посуды, застелание кровати – 3
3. Выполняет простые действия, но более неряшливо – 2
4. Нуждается в постоянной помощи при выполнении всех домашних дел - 1
5. Практически не способен выполнять работу по дому – 0

*Е. Стирка*

1. Полностью стирает свою одежду – 2
2. Стирает маленькие вещи – носки и т.д. – 1
3. Всю стирку выполняют другие – 0

*Ф. Поездки*

1. Независим в передвижении на общественном транспорте или водит машину – 3
2. Самостоятельно пользуется такси, но не может пользоваться общественным транспортом – 2
3. Может пользоваться общественным транспортом с сопровождающим – 2
4. Пользуется такси только с сопровождающим – 1
5. Совсем не пользуется транспортом – 0

*Г. Прием лекарств*

1. Принимает лекарства в правильной дозировке, в правильное время – 2
2. Правильно принимает лекарства, если препараты приготовлены к приему в определенной дозировке – 1
3. Не может самостоятельно принимать лекарства – 0

*Н. Контроль финансов*

1. Ведет свои финансовые дела независимо (планирует бюджета, собирает и хранит финансовые документы, оплачивает квартплату, счета, самостоятельно ходит в банк) – 2
2. Ведет ежедневные расходы, но нуждается в помощи при походе в банк или крупных тратах – 1
3. Не может распоряжаться деньгами – 0

***Базисная повседневная активность******А. Пользование туалетом***

1. Может самостоятельно пользоваться туалетом, нет упускания мочи и кала – 4
2. Нуждается в напоминаниях или помощи при посещении туалета (для соблюдения чистоты) или редкие (примерно раз в неделю) случаи упускания мочи или кала – 3
3. Упускание мочи или кала в течение сна более 1 раз в неделю – 2
4. Упускание мочи или кала в дневное время более 1 раза в неделю – 1
5. Не контролирует мочеиспускание и дефекацию – 0

***В. Прием пищи***

1. Принимает пищу без посторонней помощи – 4
2. Требуется минимальная помощь во время приема пищи или при соблюдении опрятности, нуждается в специальных условиях приема пищи-3
3. Принимает пищу с умеренной посторонней помощью, но неопрятен – 2
4. Требуется значительной помощи при приеме любой пищи – 1
5. Не принимает пищу самостоятельно и сопротивляется усилиям других людей накормить его – 0

***С. Одевание***

1. Самостоятельно одевается / раздевается, выбирает одежду в своем гардеробе-4
2. В целом самостоятельно одевается и раздевается с минимальной посторонней помощью – 3
3. Требуется умеренная помощь при одевании или выборе одежды – 2
4. Требуется значительная помощь при одевании, но больной оказывает содействие при оказании ему помощи – 1
5. Полная невозможность одеться и сопротивление другим лицам при попытке одеть его-0

## Приложение 5. (продолжение)

*D. Уход за собой* (содержание в чистоте волос, ногтей, лица, одежды)

1. Всегда опрятно одет, причесан без посторонней помощи – 4
2. При уходе за собой нуждается в минимальной помощи (например, при бритье)-3
3. Нуждается в умеренной и постоянной помощи или контроле за выполнением действий по уходу – 2
4. Нуждается полностью в посторонней помощи по уходу, но после завершения всех действий выглядит ухоженным – 1
5. Активно сопротивляется усилиям других лиц поддерживать чистоплотность больного-0

*E. Передвижения*

1. Выходит в город - 4
2. Выходит во двор или самостоятельно может передвигаться в пределах одного квартала - 3
3. Самостоятельно передвигается с помощью трости, ходунков или в инвалидном кресле (выбрать 1 позицию) - 2
4. Сидит без поддержки на стуле или в инвалидном кресле, но не может перемещаться без помощи – 1
5. Находится в постели более половины времени бодрствования – 0

*F. Прием ванны*

1. Моется самостоятельно (прием ванны, душ, использование мочалки) -4
2. Требуется помощь при входе и выходе из ванной, но моется самостоятельно– 3
3. Моет только руки и лицо, но не может вымыть остальное тело – 2
4. Не может мыться самостоятельно, но оказывает содействие в попытках других людей помыть себя – 1
5. Не может мыться сам и сопротивляется попыткам других людей помыть себя-0