

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

На правах рукописи

Черкасов Никита Сергеевич

**ЛЁГКИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
ПРИ МЯГКОМ КОГНИТИВНОМ СНИЖЕНИИ
(клинико-психопатологическое, мультидисциплинарное,
проспективное исследование)**

3.1.17 «Психиатрия и наркология» (медицинские науки)

Диссертация
на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Колыхалов Игорь Владимирович

Москва

2025 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Глава 1. Обзор литературы	17
Глава 2. Характеристика материала и методов исследования	38
Глава 3. Клинико-психопатологические особенности лёгких поведенческих нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением.....	55
Глава 4. Динамика нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением по результатам наблюдения.....	76
Глава 5. Клинико-биологические характеристики лёгких поведенческих нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением.....	102
Раздел 5.1. Нейроиммунологические характеристики клинико-динамических групп.....	102
Раздел 5.2. Нейровизуализационные характеристики групп пациентов	108
Заключение	120
Выводы.....	132
Список литературы	135
Приложение 1. Клинические иллюстрации	166
Приложение 2. Психометрические шкалы.....	199
Приложение 3. Карта пациента	205

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Увеличение продолжительности жизни и доли людей пожилого и старческого возраста в структуре населения стран по всему миру растёт распространённость деменции, основной причиной которой остаётся болезнь Альцгеймера (далее БА), а вместе с этим растут и финансовые затраты на медико-социальную помощь [Alzheimer's Association, 2024].

В рамках действующих в России с 2025 г. Национальных проектов и Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения поставлены задачи по увеличению ожидаемой продолжительности жизни и развитию превентивной медицины и технологий активного долголетия [Распоряжение Правительства РФ от 07.04.2025 N 830-р; Указ Президента РФ от 07.05.2024 N 309]. Эти инициативы подчёркивают необходимость задержки наступления деменции с помощью ранней диагностики когнитивных нарушений. Определены направления для профилактики деменции, которая проводится путём коррекции факторов риска, формирования когнитивного резерва и своевременного назначения болезнь-модифицирующей терапии, эта стратегия также включает выявление симптомов на додементной стадии заболевания и определение биомаркеров нейродегенерации [Боголепова А.Н. и др., 2024; Костюк Г.П. и др., 2024; Боголепова А.Н. и др., 2022].

Однако, в контексте геронтопсихиатрии, наряду с когнитивными нарушениями некогнитивные психопатологические симптомы (далее НПС) долгое время изучались как возраст-специфические феномены, свойственные этапу старения [Калын Я.Б., 1989; Petry S., Cummings J.L., Hill M.A., 1989; Шахматов Н.Ф., 1996], а впоследствии — как независимые предикторы развития деменции в пожилом возрасте, способные также ускорять прогрессирование уже имеющегося когнитивного дефицита [Гаврилова С.И. и др., 2007; Гаврилова С.И., 2018; Колыхалов И.В., 2018]. Отечественные и

зарубежные авторы приписывали важную роль в развитии деменции субклиническим, латентным, неврозоподобным нарушениям у пациентов, а не только клинически выраженным, манифестным формам психических расстройств в позднем возрасте [Будза В.Г. и др., 2005; Schölzel-Dorenbos С.Ј.М., 2006]. Это заложило основу для развития концепции синдрома «лёгких поведенческих нарушений» (англ. «Mild Behavioral Impairment»), далее ЛПН) и накопления данных о тесной связи данного синдрома с нейродегенеративными заболеваниями, прежде всего, с лобно-височной деменцией (далее ЛВД), а в сочетании с додементными когнитивными нарушениями — с целым рядом нейродегенеративных заболеваний [Taragano F.E., Allegri R.F., Lyketsos С., 2008; Taragano F.E. et al., 2009; Dillon С. et al., 2013; Canevelli M. et al., 2016].

Степень разработанности темы

К настоящему моменту в исследованиях, изучавших синдром ЛПН в ключе нейродегенеративных заболеваний, проведено теоретическое обоснование концепции в нейробиологическом контексте, обнаружены потенциальные биомаркеры, ассоциированные с уже известными биологическими признаками БА и других форм нейродегенеративных состояний позднего возраста [Creese В. et al., 2019; Creese В. et al., 2021a; Creese В., Ismail Z., 2021; Elefante С. et al., 2023a; Ghahremani M. et al., 2023; Guan D.X. et al., 2024; Miao R. et al., 2022; Mortby M.E. et al., 2018; Naude J. et al., 2024; Vellone D. et al., 2022]. Приводились различные варианты типизации синдрома ЛПН, его разграничение с другими формами психических расстройств, однако так и не было предложено единой психопатологической классификации, которая учитывала бы данные проспективного наблюдения и подкреплялась выявлением биологических обоснований [Elefante С. et al., 2023b; Gill S. et al., 2021; Ismail Z. et al., 2018; Kassam F. et al., 2021; Lanctôt K.L. et al., 2017].

Существуют единичные наблюдательные исследования, где упор

делался на сравнение значимости синдрома ЛПН в группах пациентов из разных когорт (нормальное когнитивное функционирование, группа пациентов с психическими расстройствами) [Ismail Z. et al., 2021; Orso B. et al., 2020; Taragano F.E. et al., 2009]. Авторы вышеупомянутых работ подчёркивают недостаточную изученность синдрома ЛПН в случаях, когда данный синдром сосуществует с додементными когнитивными расстройствами, что очерчивает область перспективных исследований в области геронтопсихиатрии, направленных на раннее выявление группы пожилых людей с повышенным риском перехода в деменцию.

Цели и задачи

Цель исследования: описать психопатологические особенности синдрома лёгких поведенческих нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением и определить их значение как фактора риска перехода в деменцию на основании клинических и биологических характеристик.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Описать клинико-психопатологические особенности лёгких поведенческих нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением;
2. Разработать психопатологическую типологию синдрома лёгких поведенческих нарушений у пожилых пациентов с мягким когнитивным снижением;
3. Оценить распространённость синдрома лёгких поведенческих нарушений и его психопатологических вариантов у пожилых пациентов с мягким когнитивным снижением;
4. Изучить значимость влияния лёгких поведенческих нарушений на развитие деменции у пациентов с мягким когнитивным снижением и выявить предикторы, ассоциированные с более ранним наступлением неблагоприятного исхода по результатам проспективного наблюдения;
5. Выявить клинико-биологические ассоциации и их значимость для

диагноза и прогноза синдрома лёгких поведенческих нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением по результатам иммунологического и нейровизуализационного исследований.

Научная новизна

Данное исследование является первым в отечественной психиатрии, где проводился клинико-психопатологический и клинико-биологический анализ синдрома лёгких поведенческих нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением. В отличие от предыдущих работ [Mortby M. и др., 2017; Sheikh F. и др., 2018; Creese V. и др., 2019] для выявления этих нарушений был использован специально разработанный инструмент-опросник для количественной оценки симптомов, адаптированный на русский язык, а интервью проводилось с информантом.

Впервые в проспективной когорте пожилых людей с мягким когнитивным снижением показана значимость влияния психопатологических нарушений на развитие деменции с моделированием сроков до наступления неблагоприятного исхода в зависимости от типологического варианта синдрома лёгких поведенческих нарушений. В предыдущих работах сравнивались друг с другом различные популяции пожилых людей: лица без когнитивных нарушений, с субъективными жалобами на нарушение когнитивных функций либо с мягким когнитивным снижением, а в когортах пациентов с МКС не был проведён расчет сроков до наступления события [Mallo S. И др., 2019; Matsuoka T. и др., 2019; Creese V. и др., 2019; Rouse H.J. и др., 2020].

Получены сведения о распространённости, особенностях диагностики синдрома лёгких поведенческих нарушений и взаимосвязи симптомов с известными факторами риска деменции, которые могут быть использованы для создания алгоритма раннего скрининга и профилактики развития деменции у пожилых людей. До настоящего исследования проводились работы по поиску ассоциаций с отдельными факторами риска, такими как:

снижение слуха, одиночество, сахарный диабет, однако не было исследований, которые анализировали полный набор факторов [Gosselin P. и др., 2023; Matsuoka T. и др., 2024; Soo S.A. и др., 2021].

Установлены клинико-биологические ассоциации изучаемого синдрома с воспалительными и нейровизуализационными маркерами в прогностическом аспекте, что может способствовать развитию комплексного и персонифицированного подхода к объективной оценке психического состояния пожилых людей с мягким когнитивным снижением.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведённое исследование вносит вклад в изучение факторов риска исхода в деменцию у пожилых людей. Решена задача по разработке психопатологической типологии синдрома лёгких поведенческих нарушений у пациентов с мягким когнитивным снижением и выявлению его клинико-биологических коррелятов, что позволило расширить понимание ранних предикторов деменции и отдельных механизмов патогенеза нейродегенерации в позднем возрасте.

Использование мультидисциплинарного подхода (клинико-психопатологического, нейровизуализационного, клинико-иммунологического) позволило сформировать объёмное понимание роли ЛПН как предиктора прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с нарушениями додементного уровня. Применение современных критериев и специально адаптированных инструментов имеет значение для дифференциальной диагностики и может служить основой для дальнейших исследований в области отечественной геронтопсихиатрии и нейробиологической науки.

Результаты работы позволяют усовершенствовать алгоритмы ранней диагностики и расширить профилактические мероприятия для коррекции не только когнитивной дисфункции, но и неблагоприятных поведенческих факторов у пациентов с мягким когнитивным снижением. Выявленные

биологические маркеры и предикторы развития деменции позволяют персонализировать прогноз течения заболевания как на индивидуальном, так и на групповом уровне. Предложенная типология лёгких поведенческих нарушений позволяет стратифицировать пациентов по степени риска и прогнозировать течение заболевания, что важно для планирования превентивных и реабилитационных мероприятий. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике для выявления прогностически неблагоприятных поведенческих симптомов у пациентов с МКС и выделения группы пациентов высокого риска деменции, которые требуют динамического наблюдения и акцентированного вмешательства с целью вовлечения в профилактические и реабилитационные программы.

Методология исследования применима в научных работах по изучению предикторов течения деменции в зависимости от наличия и характера когнитивных и поведенческих расстройств, а также в образовательных программах для врачей-психиатров, неврологов, клинических психологов и других специальностей, работающих в системе помощи лицам старшего поколения. Внедрение результатов настоящей работы способствует повышению качества медицинской помощи пожилым пациентам с когнитивными нарушениями, оказываемой в рамках амбулаторного приема, кабинетов и клиник памяти, а также долгосрочных реабилитационных программ.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в рамках обсервационного когортного клинико-динамического исследования в проспективном дизайне по единому протоколу, включавшему несколько этапов: идентификация, рекрутинг, скрининг, клиническое и инструментальное обследование, динамическое наблюдение (1 раз в 6–12 месяцев). Работа проводилась на базе отдела гериатрической психиатрии (зав. отделом докт. мед. наук Колыхалов И.В.) ФГБНУ НЦПЗ (ио директора докт. мед. наук Чайка Ю.А.). Часть пациентов

набиралась в «Клинике памяти» при филиале №4 (зав. филиалом Степанова О.Б.) ГБУЗ «ПКБ №13» ДЗМ (ио главного врача Пыжова В.В.) в период 2021–2024 г. Общую когорту наблюдения составили 102 пациента, которые обращались амбулаторно с жалобами на нарушение когнитивных функций, из них 87 человек (85%) были осмотрены динамически хотя бы 1 раз на протяжении от 6 мес. до 45 мес.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (Протокол №496 от 22.11.2019) и проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг.

Методы:

1. Клинико-психопатологический;
2. Клинико-динамический;
3. Психометрический;
4. Клинико-иммунологический (совместно с лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ, зав. лабораторией канд. биол. наук Зозуля С.А.);
5. Нейровизуализационный (совместно с отделением лучевых и компьютерно-томографических исследований, зав. отделением — врач-рентгенолог высшей категории Савватеева Н.Ю., лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ, зав. лабораторией — докт. биол. наук Лебедева И.С., а также совместно с сотрудниками Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии, отделение лучевой диагностики, зав. отделением — докт. мед. наук, профессор Ахадов Т.А.);
6. Статистический.

Критерии включения:

1. Синдром мягкого когнитивного снижения (F06.7X);
2. Возраст на момент включения 50–90 лет;

3. Clinical Dementia Rating (Global Score) = 0.5 («сомнительная деменция»);

4. Наличие информанта из лиц, близко знакомых с пациентом.

Критерии невключения:

1. Деменция любой этиологии (F00–F03);

2. Делирий (F05);

3. Clinical Dementia Rating (Sum of Boxes) ≥ 4 ;

4. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе или балл по шкале Хачинского ≥ 5 ;

5. Наличие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации;

6. Сопутствующее онкологическое, неврологическое или иное психическое расстройство рубрик F2X–F9X, а также расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ из рубрики F1X.

Критерии исключения:

1. Противопоказания к проведёнию МРТ;

2. Постинсультные изменения по данным МРТ или значение шкалы Fazekas для оценки выраженности очаговых изменений белого вещества головного мозга > 2 ;

3. Истинная гипертензивная (окклюзионная) гидроцефалия по данным МРТ;

4. Новообразование головного мозга любой этиологии по данным МРТ;

5. Диагностирование на любом этапе исследования иного психического расстройства рубрик F2X–F9X, а также расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ из рубрики F1X.

Личный вклад

Автором были выполнены все этапы настоящего исследования, проведён анализ литературных источников. Автором был произведен набор

больных с использованием клинико- психопатологического, клинико-динамического и психометрического методов, сформирована выборка пациентов и когорты динамического наблюдения согласно разработанному дизайну и критериям включения, невключения и исключения. Автором лично выполнен психопатологический анализ нарушений, на основании которого была разработана типология лёгких поведенческих нарушений у пациентов пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения, проанализирована динамика нарушений в зависимости от выделенных типологических разновидностей, определены факторы риска и предикторы развития деменции. Автором использован мультидисциплинарный подход для поиска биомаркеров, ассоциированных с психопатологическими характеристиками у пациентов, с применением клинико-иммунологического (совместно с лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (зав. лабораторией — канд. биол. наук Зозуля С.А.)) и нейровизуализационного (совместно с отделением лучевых и компьютерно-томографических исследований ФГБНУ НЦПЗ (зав. отделением — врач-рентгенолог высшей категории Савватеева Н.Ю.), лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ (зав. лабораторией — докт. биол. наук Лебедева И.С.) и сотрудниками отделения лучевой диагностики Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии (зав. отделением — докт. мед. наук, профессор Ахадов Т.А.)) методов. Проведённый автором статистический анализ полученных данных способствовал обоснованию полученных результатов, формулированию положений, выносимых на защиту. Автором опубликованы работы и проведёны доклады на научных конференциях по теме диссертационного исследования. Автором сформулированы практические рекомендации и выводы. Полученные результаты исследования были оформлены автором в виде диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. ЛПН у пациентов с синдромом МКС представляют собой гетерогенный психопатологический комплекс, включающий различные клинические варианты с преобладанием аффективных симптомов или проявлений импульсивности, т.е. снижения самоконтроля за поведением и побуждениями, эти варианты в неравной степени коррелируют с траекторией последующего когнитивного снижения и риском развития деменции;

2. Разработанная психопатологическая типология ЛПН позволяет выделить клинически дифференцируемые группы среди пациентов с МКС, отличающиеся динамикой когнитивного функционирования и прогностической значимостью в отношении развития деменции;

3. Наличие ЛПН у пациентов с МКС является значимым предиктором более раннего развития деменции, причем отдельные психопатологические варианты ЛПН ассоциированы с разной скоростью когнитивного снижения;

4. Иммунологические и нейровизуализационные параметры демонстрируют специфические изменения у пациентов с сочетанием ЛПН и МКС, ассоциированные с развитием деменции по результатам динамического наблюдения, что говорит о наличии биологической и патогенетической основы для выделения группы пациентов с ЛПН;

5. Комплексный подход к диагностике ЛПН у пациентов с МКС, включающий клинико-психопатологическую и психометрическую оценку, нейровизуализационные и клинико-иммунологические методы, способствует более полному пониманию патогенеза нейродегенерации и совершенствованию оценки риска развития деменции для создания персонализированных стратегий профилактики и терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.17 — «Психиатрия и наркология» (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Специально разработанный для данного исследования проспективный дизайн для достижения репрезентативности материала, комплексная методика обследования, включающая сочетание клинико-психопатологического, клинико-динамического, психометрического, иммунологического и нейровизуализационного методов, обеспечивают достоверность научных положений и выводов. Результаты подтверждены статистическим анализом, отвечающим современным научным требованиям. Благодаря комплексному подходу, который включал в себя апробированные и валидные методики исследования, удалось решить поставленные задачи и обосновать результаты диссертационной работы в виде выводов.

Публикации по теме диссертации

Основные результаты исследования изложены в 12 публикациях, из них 7 — в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации:

- 1. Черкасов Н.С.** Некогнитивные психопатологические симптомы при лёгких когнитивных нарушениях / Черкасов Н.С., Колыхалов И.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2021. — Т. 121. — № 10. — Вып. 2. — С. 41–51;
- 2. Черкасов Н.С.** Клинико-иммунологические особенности пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения. Психиатрия. – 2022. — Т. 20. — № 3. — Вып. 2. – С. 149–150;
- 3. Черкасов Н.С.** Когнитивные и психические нарушения в контексте нейродегенерации: где они пересекаются и куда ведут. Клиническая геронтология. — 2022. — Т. 28. — С. 54;
- 4. Черкасов Н.С.** Потенциал МР-спектроскопии в диагностике когнитивного снижения у пожилых / Кирьянова А.Ю., Черкасов Н.С., Божко О.В., Манжурцев А.В., Колыхалов И.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2023. — Т. 123. — № 11. — С. 105-110;

5. **Черкасов Н.С.** Распространённость синдрома субклинических психопатологических расстройств у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения / Черкасов Н.С., Колыхалов И.В. // Психиатрия. — 2024. — Т. 22. — № 3. — Вып 2. — С. 118;
6. **Черкасов Н.С.** Диагностические подходы к оценке субклинических нейropsychических симптомов у пациентов с мягким когнитивным снижением / Черкасов Н.С., Колыхалов И.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2024. — Т. 124. — № 4. — Вып. 2. — С. 49–55;
7. **Черкасов Н.С.** Функциональная связанность в височных областях головного мозга и конверсия в болезнь Альцгеймера при мягком когнитивном снижении амнестического типа / Паникратова Я.Р., Комарова А.Ю., Абдуллина Е.Г., Божко О.В., Черкасов Н.С., Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Лебедева И.С. // Психиатрия. – 2025. – Т. 23. – № 1. – С. 6-17.

Основные положения диссертационной работы и обобщенные данные представлены в виде докладов на конференциях: 8th Neurological Disorders Summit (NDS-2023), Roma, Italy. June 12-14, 2023; VIII Всероссийская (с международным участием) Научная конференция молодых ученых — «Будущее Нейронаук» в рамках Нейрофорума «NeuroWeek — Kazan 2024», г. Казань. 11-12 марта 2024; Всероссийский Форум молодых учёных «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра», посвящённый 300-летию Российской Академии Наук и 80-летию Отделения медицинских наук РАН, г. Москва. 18-19 апреля 2024; Всероссийская конференция молодых ученых, посвящённая 120-летию со дня рождения академика А.В. Снежневского, г. Москва. 21 мая 2024 года; Всероссийской конференци с международным участием, Первом Форуме «Технологии долголетия», г. Москва, 11-13 мая 2025 года; Межотделенческой научной конференции ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, 15 мая 2025 года.

Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования нашли применение в учебном

процессе отдела непрерывного образования и профессионального развития ФГБНУ НЦПЗ, а также в работе амбулаторно-поликлинической службы ГБУЗ «ПКБ № 1» ДЗМ и Клинике памяти при Филиале №4 ГБУЗ «ПКБ № 13» ДЗМ.

Структура и объём диссертации

Работа изложена на 209 страницах машинописного текста (основной текст — 179 страниц, список литературы — 30 страниц) и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и приложений. Первая глава содержит обзор исследований, посвящённых изучению некогнитивных психопатологических расстройств, в том числе лёгких поведенческих нарушений у пожилых пациентов с когнитивными расстройствами, не достигающими уровня деменции. Вторая глава содержит описание дизайна исследования, характеристику материала и применённых методов. В третьей главе даётся типологическая характеристика лёгких поведенческих нарушений у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения, сведения об их распространённости, приводятся отличительные черты психического состояния пациентов с ЛПН, анализируется связь ЛПН с клинικο-демографическими и когнитивными признаками. В четвёртой главе проводится анализ клинической динамики у пациентов когорты наблюдения, даётся характеристика исходов за период наблюдения, проводится исследование связи лёгких поведенческих нарушений и клинικο-демографических признаков с развитием деменции. В пятой главе приводятся результаты иммунологического и нейровизуализационного обследования пациентов, изложены результаты анализа потенциальных биомаркеров, связанных с синдромом лёгких поведенческих нарушений, а также анализ биологических предикторов у пациентов, ассоциированных с переходом в деменцию. В заключении проводится обсуждение результатов, полученных в настоящем исследовании, их теоретической и практической значимости. В завершении текста диссертации приводятся выводы. Список литературы содержит 193 источника, из них 30 отечественных и 163 зарубежных.

Приложения содержат три клинических наблюдения, которые наглядно иллюстрируют выделяемые типы лёгких поведенческих нарушений у пожилых пациентов, а также исходы динамического наблюдения этих пациентов, результаты проведённой лабораторно-инструментальной диагностики, проводится психопатологический разбор этих случаев. Также в приложениях приводятся диагностические критерии синдрома лёгких поведенческих нарушений, опросник на лёгкие поведенческие нарушения, адаптированный на русский язык и карта пациента.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность

С ростом продолжительности жизни людей в развитых и развивающихся странах наблюдается рост случаев так называемых возраст-ассоциированных заболеваний, в частности, деменции, и, как следствие, увеличение финансовых расходов на обеспечение медико-социальной помощи людям с деменцией. В Российской Федерации с 2025 г. действует национальный проект «Продолжительная и активная жизнь», приоритетной целью которого является увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2030 г. и до 81 года к 2036 г., а также проект «Новые технологии сбережения здоровья», направленный на совершенствование, в том числе, превентивной медицины и технологий долголетия [Указ Президента РФ от 07.05.2024 N 309]. Сформулированные проектами задачи направлены не только на реализацию целевых показателей в практическом звене здравоохранения, но и на научно-технологическую разработку алгоритмов профилактики, укрепление активного долголетия, в том числе, когнитивного и психоэмоционального здоровья пожилых людей. Разработанная российской экспертной группой дорожная карта по оказанию помощи пациентам с болезнью Альцгеймера (далее БА) также ставит в приоритет задачу раннего выявления и диагностики заболевания на додементном (продромальном) этапе [Боголепова А.Н. и др., 2022].

Деменция — это синдром, характеризующийся выраженным снижением когнитивных функций, что приводит к существенному ограничению деятельности человека в сферах профессиональной, повседневной и личной жизни. Наиболее частой причиной деменции у лиц пожилого и старческого возраста является БА, на которую приходится порядка 60–80% всех случаев деменции [Alzheimer's Association, 2024]. Согласно подсчетам, в развитых странах доля пациентов с деменцией в группах населения 65–90 лет

составляет 0.6–40.8%, или $\approx 1.7\%$ от всего населения, например, в США это 6.9 миллионов человек, не считая 5–7 миллионов людей с когнитивными нарушениями додементного уровня [Alzheimer Europe, 2019; Manly J.J. et al., 2022].

Цифры распространённости деменции в России гораздо ниже общемировых: согласно сборнику статистических материалов Министерства здравоохранения, за 2023 г. всего в Российской Федерации зарегистрировано 36 240 случаев заболеваний, закодированных как G30–G32 (Другие дегенеративные болезни нервной системы), куда входит БА и другие, менее частые формы нейродегенеративных заболеваний, что в пересчете составляет 24.7 на 100 000 чел. [Деев И.А. и др., 2024]. Открытых сведений о количестве случаев постановки диагноза из рубрик F00, F01, F02, F03 (деменция при БА, сосудистая деменция, деменция при других болезнях, деменция неуточненная) в России нет. Но согласно оценкам исследования Глобального Бремена Болезней (англ. Global Burden of Disease Study), в 2019 году число людей с деменцией в России могло достигать 1 949 811 чел., а прогнозируемый рост к 2050 году составил 4 032 617 чел. [Nichols E. et al., 2022]. Столь низкие реальные показатели диагностики БА в РФ по сравнению с общемировыми данными могут объясняться гипердиагностикой сосудистых когнитивных нарушений, отсутствием времени у специалистов первичного амбулаторного звена для проведения полноценного скрининга, стигматизацией и рядом иных причин [Парфенов В.А., 2023]. В то же время, в отечественном здравоохранении остаются малодоступными возможности для объективной диагностики и верификации БА, такие как прижизненное определение биомаркеров нейродегенерации (β -амилоида и тау-белка) в головном мозге посредством позитронно-эмиссионной томографии или в спинномозговой жидкости, что повышает необходимость поиска доступных и неинвазивных инструментов для подтверждения диагноза.

Деменция является потенциально неизлечимым состоянием и

одновременно наиболее частой причиной инвалидизации в пожилом и старческом возрасте и потребности в уходе за этими пациентами. В связи с этим на протяжении десятилетий проводился поиск ранних симптомов деменции, чтобы выявить группу лиц высокого риска и проводить активные первично-профилактические меры, направленные на задержку прогрессирования заболевания. Одним из наиболее известных состояний, предшествующих деменции, является синдром мягкого когнитивного снижения (англ. Mild Cognitive Impairment, далее МКС¹), объединяющий в себе симптомы нейрокогнитивной дисфункции [Petersen R.C., 2004; Petersen

¹ Синонимично употреблению таких терминов, как: **«умеренное когнитивное расстройство»** (Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» от 2024 года), **«лёгкое когнитивное расстройство»** (Международная классификация болезней 10 пересмотра, шифр F06.7), **«малое нейрокогнитивное расстройство»** (англ. Mild Neurocognitive Disorder, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition). Использование термина **«мягкое когнитивное снижение»** в настоящей работе обусловлено несколькими причинами. Во-первых, это обосновывается отнесением данного феномена к рубрике психических и поведенческих расстройств МКБ-10, в которой разграничение между морбидным уровнем расстройства (Disorder) и погранично-переходным, синдромальным уровнем (Impairment) является существенным. На основании этого, определение данного синдрома как «расстройства» противоречит изначальной позиции научного сообщества о его пограничном положении между нормальным состоянием когнитивных функций и деменцией. Во-вторых, употребление термина «мягкое когнитивное снижение» в большей степени распространено в психолого-психиатрической среде, о чём свидетельствует большое число научных и диссертационных работ по данной специальности за последние десятилетия. Он имеет в полной мере разработанные алгоритмы диагностики, отраженные в многочисленных трудах д.м.н., проф. Гавриловой С. И. В-третьих, в тексте клинических рекомендаций прямо указывается на то, что «умеренное когнитивное расстройство» определяется как (цит.): "клинически значимое снижение когнитивных функций, не достигающее степени деменции", в связи с чем отсутствуют какие-либо противоречия в употреблении данного термина.

R.C. et al., 1999].

МКС является переходным клинико-психологическим синдромом, который находится в континууме между когнитивно здоровыми пожилыми и пациентами с деменцией и характеризуется объективно подтвержденным снижением памяти и/или других когнитивных функций, заметным для человека или его окружения и приводящим к минимальным затруднениям функционирования в сложных, как правило, инструментальных видах активности, и отражает повышенный риск перехода в деменцию в течение 3–5 лет [Гаврилова С.И., 2020]. Разработан ряд психометрических тестов, таких как: Монреальская шкала оценки когнитивных функций, тест свободного и ассоциированного селективного распознавания с непосредственным воспроизведением и другие, которые применяются для количественной оценки выраженности когнитивного дефицита и помогают в диагностике МКС и его вариантов [Grober E. et al., 2010; Nasreddine Z.S. et al., 2005].

1.2. Некогнитивные психопатологические симптомы при МКС

Помимо собственно когнитивных симптомов в рамках синдрома МКС достаточно широко распространены и некогнитивные (англ. Noncognitive / Non-Cognitive), также именуемые как психопатологические (англ. Psychopathological), нейропсихиатрические (англ. Neuropsychiatric), поведенческие (англ. Behavioral) симптомы [Cerejeira J., Lagarto L., Mukaetova-Ladinska E.B., 2012; Masters M.C., Morris J.C., Roe C.M., 2015; Cummings J., 2020; Мельник А.А. и др., 2023].

Исследования, посвящённые распространённости некогнитивных психопатологических симптомов (далее НПС) у пожилых пациентов с МКС, свидетельствуют о том, что у 43–63% пациентов с МКС во время оценки выявлены какие-либо НПС, при этом у 50% они носили стойкий характер [Brodaty H. et al., 2014; Lyketsos C.G. et al., 2002]. К наиболее распространённым симптомам у пациентов с МКС исследователи относят депрессивные или субдепрессивные симптомы, тревогу, апатию,

раздражительность и личностные изменения [Apostolova L.G., Cummings J.L., 2008; Peters M.E. et al., 2012]. Отечественное исследование, где оценивалась психопатологическая структура и прогноз синдрома МКС у пожилых пациентов, демонстрировало преобладание субдепрессивных нарушений (30%), невротоподобных расстройств (15%), а также личностных изменений (37,5%) в виде лёгких психопатоподобных расстройств или проявлений так называемого «сенильноподобного» характерологического сдвига [Гаврилова С.И. и др., 2007]. Анализ катамнестических сведений об этих пациентах выявил значимую связь между прогрессированием когнитивного дефицита и присутствием в структуре синдрома личностных изменений. В исследовании [Пономарева Е.В., Крынский С.А., Гаврилова С.И., 2021] показано, что пациенты с МКС, которые по результатам 3-летнего наблюдения перешли на этап деменции, исходно имели большую выраженность НПС. В другой работе показано, что по истечению двухлетнего катамнеза наиболее быстрая неблагоприятная динамика наблюдалась у лиц с МКС и сопутствующей аффективной патологией — в течение первого года, а ко второму году наблюдения наблюдалось прогрессирование до деменции также у лиц с психотической симптоматикой [Сердюк О.В., Сиденкова А.П., Хилюк Д.А., 2021]. При этом было отмечено, что у пациентов группы сравнения (МКС без поведенческих нарушений) наблюдалась более длительная стабилизация когнитивного статуса в пределах синдрома МКС.

Присутствие НПС у пациентов с МКС также связано с большей выраженностью когнитивных и функциональных нарушений, о чем свидетельствуют исследования и результаты последнего мета-анализа [Blasutto B., Fattapposta F., Casagrande M., 2025; Cerejeira J., Lagarto L., Mukaetova-Ladinska E.V., 2012]. Хотя присутствие НПС в клинической картине увеличивает вероятность нарастания когнитивного дефицита, не все симптомы одинаково связаны с прогрессированием заболевания и имеют различные значения в качестве маркеров когнитивной прогрессии в сторону

деменции [Rozzini L. et al., 2008]. Так, симптомы депрессии, тревога и апатия у пациентов с МКС выделяются как основные предикторы наступления деменции [Fernandez-Martínez M. et al., 2011; Geda Y.E. et al., 2014b; Somme J. et al., 2013].

Несмотря на растущее признание важности НПС в качестве раннего маркера деменции, НПС по-прежнему часто недооцениваются в клинической практике. Ещё отечественными классиками геронтопсихиатрии даны исчерпывающие описания инициальных этапов деменции, где указывалось на неожиданные, немотивированные поступки со стороны пациентов, потерю чувства такта в отношениях с окружающими и холодность, доходящую до враждебности к родственникам [Шахматов Н.Ф., 1996]. Отмечалось снижение инициативы и аспонтанность, утрата побудительных стремлений к деятельности, безразличие к окружающему, «пустая интровертированность», что в ряде случаев обретало сходство с шизофренической симптоматикой, особенно при ЛВД [Там же; Штернберг Э.Я., 1997; Vanderzypen F. et al., 2003]. По данным исследований, в настоящее время, когда выявляются пожилые пациенты с НПС без явных когнитивных нарушений, либо не предпринимается никаких действий, либо им выставляются различные психиатрические диагнозы, и возможность ранней диагностической интерпретации упускается [Ismail Z. et al., 2016; Jalal H. et al., 2014; Ting C. et al., 2010]. Потому признание НПС в качестве основания для постановки раннего диагноза нейродегенеративного заболевания является важной тенденцией в создании современных диагностических критериев [Cummings J., 2020].

Все больше накапливается сведений о том, что НПС в случае нейродегенеративного заболевания манифестируют до начала когнитивного снижения, предшествуя ему. В сравнительном лонгитюдном исследовании среди пациентов с додементными когнитивными нарушениями и когнитивно здоровыми пожилыми, НПС способствовали более быстрому ухудшению

когнитивных функций, в том числе и у здоровых людей [Donovan N.J. et al., 2014]. Авторы исследования отметили, что полученные результаты способствуют формированию модели БА, где на додементной стадии заболевания появляются симптомы, которые потенциально могли бы служить мишенью для ранней диагностики. Важно отметить, что во многих исследованиях НПС у когнитивно здоровых пожилых людей не только повышали риск возникновения МКС, но и были ассоциированы с переходом в деменцию, минуя стадию МКС [Kørner A. et al., 2009; Köhler S. et al., 2013; Banks S.J. et al., 2014; Geda Y.E. et al., 2014a; Leoutsakos J.-M.S. et al., 2015; Masters M.C., Morris J.C., Roe C.M., 2015; Forrester S.N. et al., 2016].

1.3 Понятие «лёгких поведенческих нарушений»²

Существуют данные, согласно которым даже нерезко выраженные НПС, не приводящие к значимому нарушению повседневной активности, могут предрасполагать к развитию когнитивных расстройств. Так, по данным клиники Мэйо (г. Рочестер, штат Миннесота, США), наличие атрофии гиппокампа — важного биомаркера нейродегенерации — повышает риск когнитивных нарушений в меньшей степени, чем такие НПС, как депрессия,

²Подобный перевод термина отвечает нескольким требованиям. Прежде всего, он учитывает минимальный регистр отклонения от привычного для человека поведения в градации лёгкий–умеренный–тяжелый (англ. Mild–Moderate–Severe). Использование термина «нарушение» (англ. Impairment) для квалификации изменений и отклонений в поведении человека более полно отражает переходное положение этой диагностической категории между нормальным старением и деменцией. В этой связи употребление термина «расстройство» (англ. Disorder), являющегося клинически определённым набором дезадаптивных и дисфункциональных симптомов или признаков, может быть связано с избыточным утяжелением. В свою очередь, использование малоупотребимого в отечественной психиатрии термина «поведенческий» обусловлено компромиссом для передачи оригинального замысла, заключающегося в характеристике преимущественно внешних, отражающихся в поведении изменений, заметных близким людям, поскольку именно они являются основным источником сведений.

тревога, апатия и раздражительность [Geda Y.E. et al., 2014a; Kantarci K. et al., 2013].

Эти предпосылки послужили основой для выделения внутри континуума НПС особой категории для обозначения нерезко выраженных, субклинических, латентных отклонений от привычных для человека образа поведения и/или характерологических черт, именуемых «лёгкими поведенческими нарушениями» (англ. Mild Behavioral Impairment, далее ЛПН). Этот синдром может наблюдаться какое-то время изолированно или сопровождать когнитивные расстройства додементного уровня, но в любом случае может отражать начальный этап нейродегенерации. Впервые термин ЛПН был предложен аргентинскими учеными Fernando Taragano и Ricardo Allegri в 2003 году. Тогда синдром описывался как персистирующие нарушения поведения и «малые» психические расстройства в отсутствие серьёзных когнитивных жалоб и при сохранной повседневной активности. При этом исключались иные психические расстройства (напр. шизофрения, депрессивный эпизод, биполярное аффективное расстройство), деменция и МКС. Авторы указали, что у половины пациентов с жалобами на нарушения поведения когнитивные симптомы развивались позднее. У 36% из них была диагностирована лобно-височная деменция (ЛВД), у 28% — болезнь Альцгеймера (БА), у 18% — сосудистая деменция [Taragano F.E., Allegri R.F., 2003].

В дальнейшем, в 2008 году, было установлено, что ЛПН — это состояние, характерное для позднего возраста, с лёгкими психопатологическими и поведенческими нарушениями без *выраженных* когнитивных расстройств, а это состояние стали рассматривать как переходное между нормальным старением и деменцией. Важно, что ЛПН у пожилых людей появляются впервые и представляют собой значимое отличие от прежде свойственного для человека образа поведения. При этом, несмотря на наличие поведенческих изменений, когнитивные расстройства еще не

достигают уровня деменции, что допускает сочетание ЛПН с додементными когнитивными нарушениями [Taragano F.E., Allegri R.F., Lyketsos C., 2008; Ismail Z. et al., 2016].

В 2016 Международной группой при Альцгеймеровской ассоциации (англ. Alzheimer's Association) по разработке клинико-биологических подходов к диагностике и лечению БА (англ. International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment, далее ISTAART), были сформулированы поисковые/предварительные критерии ЛПН (см. Приложение № 2). Целью разработки критериев ЛПН было создание диагностического каркаса для оценки лёгких психических расстройств как маркера ранней стадии нейродегенеративных заболеваний. Новые критерии учитывали возможность сосуществования МКС и ЛПН [Там же].

Характерной чертой синдрома ЛПН, отличающей его от других позднеговозрастных психозов и психических расстройств в пожилом возрасте, помимо только тяжести симптомов является, прежде всего, характер течения. Так, критерии устанавливают минимальный порог по длительности наблюдения изменений для определения синдрома в 6 мес., а результаты недавнего исследования подчеркивают важность именно длительной персистенции симптомов, демонстрируя сочетанный рост вероятности наступления деменции с длительностью ЛПН: у пациентов с ЛПН на одном, двух последующих и 2/3 от всех визитов отмечалось повышение риска развития деменции в 2.54, 4.06 и 5.77 раз соответственно [Guan D.X. et al., 2023].

1.4 ЛПН и биомаркеры нейродегенерации

Разработанные критерии ЛПН легли в основу целого ряда исследований, посвящённых их роли на ранней продромальной стадии деменции и связям с биомаркерами нейродегенерации [Kim J.W. et al., 2017; Matsuoka T., Ismail Z., Narumoto J., 2019; Wise E.A. et al., 2019; Burhanullah M.H. et al., 2020; Macedo A.C. et al., 2024; Young L. et al., 2025]. Так, исследование F.E. Taragano и соавт.

(2018) подтвердило эффективность критериев при диагностике ЛПН, сравнив группы пациентов с типичными и атипичными когнитивными и психиатрическими нарушениями. Пациенты с ЛПН были более склонны к переходу в деменцию (преимущественно ЛВД или деменцию с тельцами Леви) в короткие сроки, в то время как у пациентов с МКС чаще отмечалась деменция при БА [Taragano F.E. et al., 2018]. В другом исследовании с участием когнитивно-здоровых пожилых людей, стратифицированных по признаку наличия синдрома ЛПН, был продемонстрирован более высокий риск наступления БА, диагностированной как клинически (hazard ratio [HR] = 1.75), так и подтвержденной биомаркерами (HR = 1.59) у пациентов с ЛПН без когнитивных нарушений [Ruthirakuhan M. et al., 2022]. Полученные данные пересекаются с исследованием, где наличие ЛПН, в частности, апатии, было ассоциировано с наибольшим риском наступления деменции у пациентов без каких-либо когнитивных нарушений (HR = 5.91), чем у пациентов с МКС (HR = 2.16), а также связано со всеми вариантами АРОЕ генотипа, в большей степени с геном $\epsilon 3$ [Vellone D. et al., 2022].

Было показано, что ЛПН имеют тесные патогенетические связи с признаками нейродегенерации: накоплением патологических белков и гибелью нейронов [Gatchel J.R. et al., 2019; Ghahremani M. et al., 2023; Guan D.X. et al., 2024; Ismail Z. et al., 2023; Miao R. et al., 2022; Naude J. et al., 2024; Naude J.P. et al., 2020; Yoon E.J. et al., 2025; Younes K. et al., 2024]. Демонстрировались ассоциации ЛПН со снижением концентрации β -амилоида 1-42 и соотношения 42/40 в спинномозговой жидкости как в кросс-секционном, так и в лонгитюдном 4-летнем дизайне у пациентов с МКС [Ismail Z. et al., 2023]. Также получены сведения о взаимосвязи между выраженностью симптомов в рамках ЛПН и изменением концентраций биомаркеров, определяемых в плазме крови: снижением соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ [Miao R. et al., 2022], увеличением концентрации фосфорилированного в позиции треонин-181 тау-белка [Ghahremani M. et al.,

2023], а также повышением концентрации лёгких цепей нейрофиламентов, свидетельствующем о гибели нейронов [Naude J.P. et al., 2020]. Это соотносится с современной биологической классификацией БА, где стадирование заболевания проводится по системе ATN (аналогично TNM-классификации в онкологии), где А и Т— определяющиеся скопления β -амилоида и τ -белка, а N — свидетельства нейродегенерации по данным визуализации или биомаркеров (в частности, лёгкие цепи нейрофиламентов) [Jack C.R. et al., 2024].

Обнаружены свидетельства о накоплении патологических белковых молекул в головном мозге пациентов с ЛПН, что было сопряжено с клинической выраженностью психопатологических симптомов и отражалось в различиях по стадиям Braak (более выраженные нейропатологические изменения) при сравнении с пациентами без ЛПН [Macedo A.C. et al., 2024].

Получены данные о специфических структурных изменениях по данным прижизненной нейровизуализации у пациентов с МКС и ЛПН: последние отличались большей выраженностью атрофических изменений фронтально-париетальных и височных структур [Shu J. et al., 2021; Young L. et al., 2025]. Показано, что пациенты с синдромом МКС имеют значимые отличия от когнитивно-здоровых пожилых людей, заключающиеся как в большей выраженности изменений анатомо-морфологических характеристик отделов головного мозга, так и в изменении метаболических процессов. В частности, в целом ряде работ продемонстрированы меньшие объёмы левой миндалины и гиппокампа у пациентов с амнестическим МКС наряду с меньшей толщиной коры в верхней лобной извилине и предклинье [Коберская Н.Н. et al., 2023; Chen S. et al., 2020; Raine P.J., Rao H., 2022]. Выявлены различия в уровнях абсолютных концентраций холинсодержащих соединений и других метаболитов в зоне задней поясной коры между группами пациентов с МКС и контролем, а также были определены характерные для болезни Альцгеймера (БА) метаболические изменения [Pieresson A.D. et al., 2021].

Обнаружены связи ЛПН и с генетическими факторами риска нейродегенеративных заболеваний, в частности, БА: генотипом апополипротеина Е (далее АРОЕ), ассоциированным с $\epsilon 4$ вариантом аллеля, различными генетическими локусами, связанными с БА, а также показателем полигенного риска (англ. Polygenic Risk Score, далее ППР) для БА [Andrews S.J. et al., 2018; Angelopoulou E. et al., 2024; Creese V. et al., 2021b; Nathan S., Gill S., Ismail Z., 2020].

Аллель АРОЕ $\epsilon 4$ является одним из наиболее изученных генетических факторов риска БА. Исследования показывают, что носители АРОЕ $\epsilon 4$ имеют повышенную вероятность манифестации аффективной симптоматики в пожилом возрасте, включая депрессивные и тревожные нарушения, в частности, в рамках ЛПН [Vellone D. et al., 2022; Nathan S., Gill S., Ismail Z., 2020]. По мнению авторов, механизмы этой связи, приводящие к повышенному накоплению β -амилоида, могут включать нейровоспаление, нарушение метаболизма глюкозы в гиппокампе и префронтальной коре, а также снижение уровня микроРНК-107 [Bonk S. et al., 2022; Fang W. et al., 2021]. Важно подчеркнуть, что влияние АРОЕ $\epsilon 4$ на риск деменции может модифицироваться через ЛПН: наличие субпсихотических симптомов (подозрительность, убежденность в наличии опасности, нереалистичное представление о собственных возможностях, обманы восприятия) в сочетании с носительством АРОЕ $\epsilon 4$ ассоциировано с более быстрым когнитивным снижением [Creese V. et al., 2023]. Однако в других исследованиях апатия и другие симптомы негативной аффективности, напротив, были чаще связаны с деменцией у не-носителей АРОЕ $\epsilon 4$, что указывает на более сложное взаимодействие генетических и поведенческих факторов [Ebrahim I.M. et al., 2023; Vellone D. et al., 2022].

Генетические локусы, ассоциированные как с БА, так и ЛПН, по данным литературы, объединены влиянием на нейровоспаление, синаптическую дисфункцию и накопление патологических белков, что делает их ключевыми

звеньями в развитии нейродегенеративных и нейropsychиатрических расстройств [Andrews S.J. et al., 2018; Buhl E. et al., 2022; Ponnusamy M. et al., 2023]. Варианты генов MS4A6A и MS4A4E обратно коррелировали с выраженностью симптомов из домена аффективной дисрегуляции, что может быть связано с их ролью в модуляции нейровоспаления и активации микроглии [Andrews S.J. et al., 2018]. BIN1 и ERNA1 были ассоциированы с субпсихотическими симптомами при ЛПН: BIN1 участвует в эндоцитозе и ускоряет накопление тау-белка, что способствует более быстрому прогрессированию заболевания до стадий, когда психотические нарушения встречаются достаточно часто, что может объяснять его связь с психозом при БА [Ponnusamy M. et al., 2023]. ERNA1 влияет на синаптическую пластичность и нейровоспаление, а его мутации в моделях на мышах приводят к гипервозбудимости и нарушениям поведения [Buhl E. et al., 2022].

ZCWPW1 показал обратную связь с субпсихотическими симптомами и нарушениями поведения в обществе [Andrews S.J. et al., 2018], а в другом исследовании снижал вероятность наступления БА с поздним началом в китайской популяции, возможно, через эпигенетическую регуляцию и окислительный стресс, но в настоящее время его роль в нейродегенерации остаётся не до конца изученной [Gao Y. et al., 2016]. Схожее протективное влияние в отношении проявлений апатии, социально неприемлемого поведения и эмоциональной дисрегуляции показали варианты гена NME8 [Andrews S.J. et al., 2018]. В предыдущих исследованиях он был связан с когнитивной дисфункцией и более выраженной атрофией гиппокампов и затылочных отделов головного мозга, а также более высокими концентрациями тау-белка в спинномозговой жижкости [Liu Y. et al., 2014]. Однако его роль в патогенезе нейродегенерации и ранних поведенческих симптомов также остаётся неясной [Angelopoulou E. et al., 2024].

ППР, учитывающий множественные генетические варианты, связанные с БА, продемонстрировал статистически достоверные ассоциации с

выраженностью симптомов импульсивности и апатии. В исследовании подчеркивалось, что влияние ППР на когнитивные нарушения в популяции пациентов с доклинической БА усиливалось при наличии симптомов ЛПН, что усиливает роль лёгких поведенческих нарушений как маркеров ранней диагностики [Creese V. et al., 2021b].

В настоящее время отсутствуют исследования, посвящённые поиску иммунологических параметров и воспалительных маркеров, связанных с ЛПН. Ранее проведённые работы на когортах пожилых пациентов с МКС с использованием клиничко-иммунологических методов обнаруживали изменения показателей воспаления у тех пациентов, кому был установлен диагноз деменции, найдены корреляции с выраженностью когнитивного дефицита [Андросова Л.В. et al., 2023; Ключник Т.П. et al., 2017]. В частности, предполагалось, что снижение активности лейкоцитарной эластазы может быть маркером прогрессирования БА у пациентов с МКС, о чем свидетельствовало снижение активности фермента в случаях, когда катамнестически была диагностирована деменция при БА. Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — высокоактивная сериновая протеаза с широкой субстратной специфичностью, содержащаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов. ЛЭ секретируется во внеклеточное пространство при активации этих клеток в процессе развития неспецифического иммунного ответа на различные стимулы, включая инфекционные агенты, иммунные комплексы, эндотоксины. ЛЭ расщепляет эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины [Яровая Г., Доценко В., Нешкова Е., 1995; Raptis S.Z., Pham C.T.N., 2005]. Также ЛЭ участвует в воспалительных реакциях с санационным характером, но в ряде случаев этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, а при локализации в головном мозге — эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера, что способствует вторичным метаболическим повреждениям

мозговой ткани [Shimakura A. et al., 2000].

Основным регулятором активности ЛЭ является $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор ($\alpha 1$ -ПИ), который отвечает за 90% антипротеолитической активности плазмы крови (ингибирует активность трипсина, плазмина, некоторых факторов свертывания крови) и подавляет активность ЛЭ с высокой константой ассоциации ($>10^7 \text{ M}^{-1} \times \text{с}^{-1}$) [Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С., 1979; Travis J., Salvesen G.S., 1983]. В указанных работах говорится, что функциональная активность $\alpha 1$ -ПИ определяет течение многих воспалительных и/или деструктивных процессов, а его функция заключается в создании условий для ограничения очага воспаления и/или деструкции через контроль протеолитической активности ЛЭ.

Нормальными компонентами иммунной системы здорового человека являются естественные аутоантитела (аАТ) практически ко всем антигенам организма, в том числе к белкам нервной ткани. Содержание и соотношение аАТ в сыворотке крови колеблется в определенных пределах, характерных для каждого возраста, и может резко изменяться при различных заболеваниях [Palma J. et al., 2018]. S100B — кальций связывающий белок нервной ткани, который регулирует форму клеток, энергетический обмен, сокращение, межклеточную коммуникацию, передачу внутриклеточного сигнала и роста клеток [Donato R. et al., 2013]. Основной белок миелина (ОБМ) участвует в организации сборки и поддержания целостности миелина нервных волокон. Поскольку оба белка являются нейроспецифическими, уровни ААТ к ним могут отражать изменения активности приобретенного иммунитета, происходящие при ряде патологических процессов в мозговой ткани, что было показано при ряде психических расстройств [Клюшник Т.П. et al., 2009; Каледа В.Г. et al., 2009].

Таким образом, пациенты с ЛПН подвержены большому риску деменции, однако неясно, действуют ли когнитивные и некогнитивные факторы независимо или синергически, увеличивая вероятность когнитивных

нарушений при отсутствии деменции. Попытка ответа на этот вопрос приводится в исследовании [Creese V. et al., 2019] с участием когнитивно здоровых пожилых с ЛПН, где показано, что ЛПН связаны с более быстрым снижением внимания и рабочей памяти на самой ранней стадии. Схематически это может быть представлено в виде двуосевой модели, где в области наложения ЛПН и МКС располагается зона повышенного риска перехода в деменцию (Рисунок 1.1).

1.5 Подходы к количественной диагностике ЛПН

Шкала NPI-Q (англ. Neuropsychiatric Inventory Questionnaire) является наиболее часто используемым методом для количественного определения НПС и оценивает тяжесть и частоту 12 некогнитивных симптомов, таких как депрессия, тревога, апатия, раздражительность и другие [Cummings J.L. et al., 1994]. Однако она не в полной мере отвечает диагностическим критериям синдрома ЛПН, что привело к разработке опросника «Mild Behavioral Impairment Checklist» (далее МБИ-С) в 2016 году. Этот опросник оценивает 5 нейропсихиатрических доменов, что соотносится с диагностическими критериями синдрома ЛПН по составу поведенческих нарушений, а также имеет более высокий порог включения по длительности наблюдения симптомов, таких как апатия, депрессия, тревога, раздражительность и другие, что позволяет избежать ложноположительной диагностики за счет преходящих и ситуационно-обусловленных нарушений [Ismail Z. et al., 2017].

Последующие исследования показали, что опросник МБИ-С полезен для выявления синдрома ЛПН как у людей с МКС, так и с субъективным когнитивным снижением и отсутствием когнитивных жалоб [Mallo S.C. et al., 2018; Mallo S.C. et al., 2019]. Опросник коррелировал с другими шкалами, оценивающими выраженность НПС, такими как NPI-Q, GDS-15 и QSCC. Результаты подтвердили, что МБИ-С может быть полезной методикой для скрининга и наблюдения за пациентами с высоким риском деменции. Однако в этих исследованиях не было обнаружено корреляции между ЛПН и

когнитивными тестами, что предполагает их независимость друг от друга, подтверждая целесообразность многоосевого подхода к оценке данных нарушений [Ismail Z. et al., 2016].

Таким образом, в литературе ЛПН представляют собой разнородный спектр проявлений, включая аффективные расстройства, импульсивность, социально неприемлемое поведение, нарушения мышления и перцепции. Ранее исследования часто рассматривали эти симптомы изолированно, что затрудняло понимание их взаимного влияния на развитие деменции [Monastero R. et al., 2009; Peters M.E. et al., 2013; Rosenberg P.B. et al., 2013; Somme J. et al., 2013].

Однако более комплексный подход, включающий факторный анализ, позволил выделить три основные группы симптомов: гиперактивность, аффективные и психотические. Были получены данные, что именно аффективные и психотические симптомы, а не гиперактивность, значительно увеличивают риск прогрессирования МКС в деменцию [Liew T.M., 2019]. Особенно был высок риск при их сочетании, когда у половины пациентов деменция развилась в течение 2,7 лет наблюдения. В исследовании Park et al. (2025) была приведена классификация НПС с помощью моделей скрытых

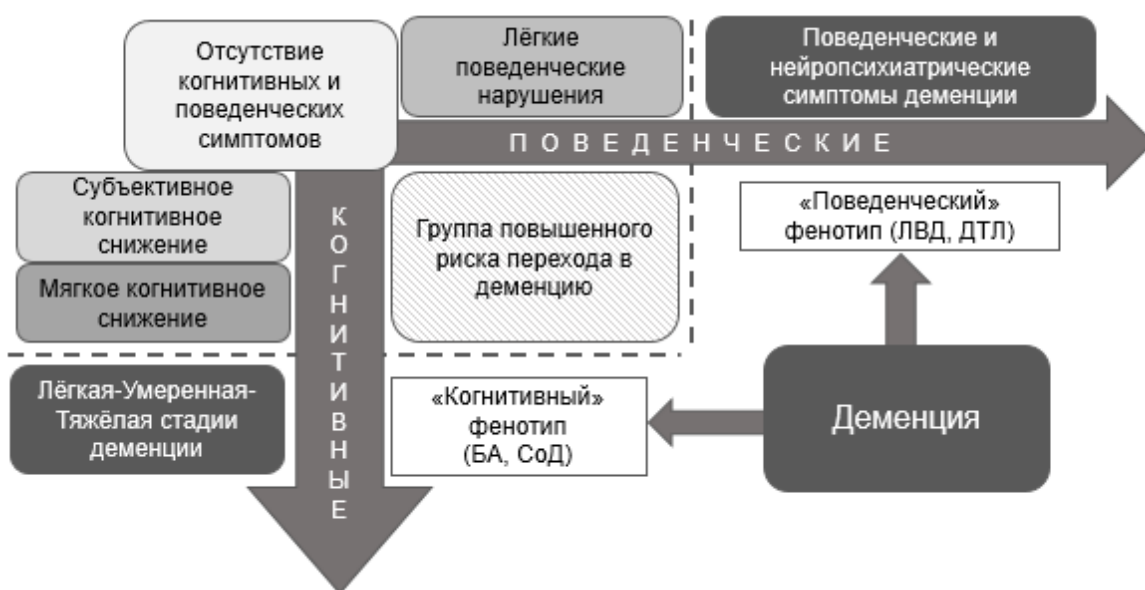


Рисунок 1.1 – Схема двуосевой модели повышенного риска развития деменции

классов (англ. Latent Class Analysis, LCA) у пожилых людей с МКС вследствие БА [Park J.-I. et al., 2025]. Авторы выделили три клинические категории среди пациентов: отсутствие НПС, апатия+аффективные симптомы и «комплексные» НПС. В группе с апатией и аффективными симптомами наблюдалось ускоренное снижение памяти и исполнительных функций, а также повышенный риск перехода в БА (HR = 1,39). Группа с комплексными НПС имела ещё более высокий риск (HR = 2,03). Эти результаты подводят к необходимости группировки симптомов для более точной оценки их психопатологической и прогностической значимости.

1.6 Терапевтические и профилактические аспекты

Вопросы терапии ЛПН остаются малоизученными. До начала 21 века в США не велась разработка препаратов, направленных на коррекцию НПС у пациентов с когнитивными нарушениями, в частности, БА, поскольку такая терапия была бы «псевдоспецифичной», т.е. не таргетированной на основные когнитивные проявления БА [Gauthier S., Baumgarten M., Becker R., 1997]. Касаемо клинически очерченных НПС у пациентов без деменции, исследователи заявляли о необходимости своевременно назначать лечение и проводить коррекцию выявленных нарушений [Finkel S.I. et al., 1997]. Современные рекомендации международных организаций, групп и экспертов в области нейродегенеративных заболеваний говорят о том, что лица с додементными когнитивными нарушениями требуют пристального наблюдения со стороны врача, но в то же время подчёркивают отсутствие в настоящее время научно-обоснованных и доказанных подходов к эффективной фармакотерапии этих расстройств, делая упор на коррекцию модифицируемых факторов риска и нефармакологические аспекты помощи [Chen Y.-X. et al., 2021].

Синдром ЛПН по аналогии с МКС рассматривается как промежуточная ступень, категория повышенного риска перехода в деменцию у пациентов с минимальными нарушениями повседневного функционирования.

Диагностика ЛПН требует исключения любых эндо-, экзо- или психогенных расстройств, в силу чего обоснованное назначение психофармакотерапии затруднено. Среди альтернативных эффективных терапевтических воздействий на ЛПН в литературе предлагается применять психотерапевтические методы. В первом систематическом обзоре и мета-анализе, посвящённом этой проблеме, исследовалась эффективность применения методов когнитивно-поведенческой и психодинамической терапии, релаксационных техник, а также интерперсональной (межличностной) терапии. Было показано, среди пациентов пожилого возраста с когнитивными нарушениями, предшествующими деменции, указанные виды психотерапии оказались эффективны в уменьшении проявлений депрессивного симптомокомплекса. Купирование тревожной симптоматики было статистически достоверно лишь тогда, когда тревога оценивалась врачом, но не самими пациентами или их родственниками. Не было подтверждено влияние психотерапии на качество жизни пациентов, их повседневную активность и когнитивные функции. Авторы пришли к выводу, что психотерапевтические методики могут быть эффективны в купировании депрессивных симптомов и лишь ограниченно эффективны при наличии тревожной симптоматики [Orgeta V. et al., 2015].

При разработке фармакологических подходов превентивной терапии как когнитивных, так и некогнитивных симптомов при МКС может считаться целесообразным переход к изучению новых терапевтических стратегий, направленных не столько на отдельные патогенетические механизмы патологического процесса или его последствия, сколько на усиление эндогенной системы защиты и восстановления мозга с помощью медикаментозных средств с мультимодальной (нейропротективной, нейрометаболической и нейротрофической) активностью [Колыхалов И.В., 2018].

В одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании,

выполненном с участием пациентов с синдромом МКС амнестического типа, изучалась эффективность и безопасность применения EGb-761, препарата растительного происхождения на основе экстракта Гинкго двулопастного (лат. *Ginkgo biloba*), действие которого обусловлено влиянием на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови, а также вазомоторные реакции кровеносных сосудов. У пациентов в обеих группах улучшились все поведенческие и когнитивные показатели, с более значительными улучшениями в группе EGb-761. Во время 24-недельного курса лечения было обнаружено статистически значимое превосходство EGb-761 в дозе 240 мг над плацебо по суммарному баллу шкалы NPI-Q. Несмотря на то, что состояние пациентов улучшилось в обеих группах, получавших препарат или плацебо, уменьшение поведенческих и психопатологических симптомов наиболее выражено было в терапевтической группе. При этом отмечалось отсутствие выраженных и клинически значимых побочных эффектов в основной группе, что говорит о хорошей переносимости и безопасности изученного препарата [Gavrilova S.I. et al., 2014].

Проведённый анализ литературы подтверждает, что ЛПН у пациентов с МКС представляют собой нейробихевиоральный синдром, который может считаться клиническим проявлением раннего этапа нейродегенеративного процесса. Накопленные данные свидетельствуют о разнородности ЛПН, их тесной связи со структурно-функциональными изменениями в головном мозге, а также способности выступать независимым предиктором деменции, дополняя прогностическую ценность рутинно используемых когнитивных тестов. Несмотря на прогресс в разработке диагностических критериев и диагностического инструментария, ключевые вопросы остаются нерешенными: как соотносятся две додементные диагностические категории — МКС и ЛПН? Отсутствие валидированных алгоритмов дифференциации этиологических подтипов ЛПН, ограниченность и разрозненность данных об

ассоциациях клинических симптомов с биологическими признаками, а также дефицит исследований, оценивающих эффективность таргетных вмешательств также очерчивают область для исследования. Реализация задач, поставленных современным обществом, требует консолидации усилий клиницистов, представителей нейронаук, биологов и специалистов в области анализа данных, что позволит трансформировать теоретические наработки в практические инструменты ранней диагностики и терапии, соответствующие целям и стратегии развития здорового и активного долголетия.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Процедура набора и последующего наблюдения за пациентами проводилась в несколько этапов в рамках проспективного обсервационного когортного клинико-динамического исследования. На первом этапе (идентификация) сплошным методом отбирались потенциальные участники среди обратившихся за консультацией в амбулаторное подразделение (группа по изучению когнитивных расстройств и деменции) отдела гериатрической психиатрии (зав. отделом докт. мед. наук Колыхалов И.В.) клиники ФГБНУ НЦПЗ (ио директора докт. мед. наук Чайка Ю.А.), а также среди посещающих курсы нейрокогнитивной реабилитации в «Клинике памяти» при филиале №4 (зав. филиалом Степанова О.Б.) «Психиатрической клинической больницы №13» Департамента здравоохранения города Москвы (ио главного врача Пыжова В.В.). На втором этапе (рекрутинг) с отобранными участниками проводилось краткое интервью, где обсуждались условия и порядок участия в исследовании, оценивались возможность и желание пациента пройти углубленное обследование и регулярно посещать врача. В случае согласия пациента подписывалась форма информированного добровольного согласия на участие в исследовании, и пациенты приглашались на обследование в клинику ФГБНУ НЦПЗ. На третьем этапе (клиническое обследование) пациенты проходили полуструктурированное клиническое интервью по разработанной для целей данного исследования карте (см. Приложение 3). Проводились сбор объективного и субъективного анамнеза, оценка психического и когнитивного статуса, выполнения батареи нейропсихологических тестов и психометрических шкал. На данном этапе по результатам обследования проводились: формулировка квалификации состояния, уточнение диагноза, проверка соответствия пациентов критериям

включения и несоответствия критериям невключения. На четвертом этапе пациенты направлялись на нейровизуализационное обследование и забор венозной крови объёмом 5 мл после минимально 2-х часового постпрандиального периода. Впоследствии на пятом этапе (динамическое наблюдение) пациенты продолжали наблюдаться амбулаторно с периодичностью 1 раз в 6–12 месяцев. Всем пациентам давались рекомендации, касающиеся профилактики деменции и образа жизни (питания, питьевого режима, физических нагрузок, посещения курсов нейрокогнитивной реабилитации и кружков), коррекции выявленных факторов риска, оптимизации приема терапии, дообследования у врачей других специальностей при необходимости. В соответствии с Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» от 2024 г. всем пациентам рекомендовался прием экстракта гинкго двулопастного в дозировке 240 мг/сут. курсом 24 недели. С учётом клинического состояния пациентам рекомендовался прием курсовой адъювантной терапии препаратами с ноотропными, сосудистыми, метаболическими, нейротрофическими свойствами согласно инструкциям по применению конкретного лекарственного препарата.

Методы исследования

Клинико-психопатологический метод заключался в сборе жалоб, объективного и субъективного анамнеза, оценке психического статуса. Для выявления факторов риска деменции собирались сведения о наследственной отягощенности случаями деменции, выраженных когнитивных нарушений или нейродегенеративных заболеваний среди родственников 1-й степени родства. Медицинская документация пациента была изучена для выявления установленного диагноза сопутствующего соматического заболевания, а также лабораторных отклонений, способных стать причиной обратимых когнитивных нарушений. Проводился учёт информации об образе жизни

пациента, вредных привычках и уровне физической активности, возрасте начала и динамике заболевания до момента обращения. В рамках оценки статуса были собраны сведения о характере и выраженности когнитивных, поведенческих и функциональных нарушений, полученные от информанта и самого пациента.

На основании собранных данных выставлялся клинический диагноз и определялась принадлежность пациента к одной из групп: МКС или МКС с ЛПН. ЛПН диагностировались на основании соответствия всем 5 диагностическим критериям: изменения в поведении или личности пациентов, представляющие собой отчётливые отклонения от привычного для них образа жизни или характера; клиническая значимость нарушений, достаточная для минимального ухудшения в одной из сфер повседневной жизни; сохранная функциональная независимость; исключение сопутствующих неврологических и/или психических расстройств; исключение деменции. Пациенты с установленным синдромом ЛПН затем подразделялись на типологические группы по преобладанию в клинической картине нарушений аффективного или импульсивного ряда. В спорных случаях: при неоднозначном удовлетворении критерия о выраженности нарушений либо при наличии симптомов, свойственных как аффективному, так и импульсивному типу, для разграничения между клиническими категориями применялась оценка по опроснику на лёгкие поведенческие нарушения следующим образом. В случае суммарного набора 6 баллов или более пациент мог быть отнесён к группе с ЛПН; для разграничения между двумя типологическими вариантами применялось сравнение баллов, полученных за домены с аффективными симптомами (X/12) и импульсивностью с нарушениями поведения в обществе (X/18) с учётом их веса в суммарной оценке. После их сравнения пациенту присваивалась та группа, в которой отмечался более высокий балл.

Проводилась оценка по модифицированной шкале ишемии Хачинского

— методике для скрининга сосудистой этиологии когнитивных нарушений, включающая преморбидные и текущие соматические факторы, особенности манифестации и динамики заболевания [Hachinski V.C. et al., 1975]. Одними из главных признаков т.н. сосудистых когнитивных нарушений, отличающих их от расстройств нейродегенеративного альцгеймеровского характера, являются острое начало заболевания, инсульт в анамнезе, ступенееобразное прогрессирование и флюктуирующее течение. Максимальная оценка — 18 баллов. Оценка 4 балла и меньше не подтверждает васкулярный генез когнитивных нарушений, свыше 7 баллов — указывает на вероятный сосудистый генез расстройства, результаты в диапазоне 5–7 могут рассматриваться как потенциально смешанный (сосудистый и альцгеймеровский) генез нарушений.

В рамках психометрического метода с целью исследования когнитивных функций пациенты проходили тестирование, которое включало:

1. Краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination, далее MMSE) — рутинная скрининговая методика оценки когнитивного статуса пациента, состоящая из 11 заданий [Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975]. Она позволяет за короткое время оценить ряд когнитивных функций: ориентировка, память, внимание, речь, праксис и оптико-пространственную деятельность. Максимальный балл по шкале составляет 30 баллов, значения в диапазоне 25–29 баллов указывают на наличие когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции.

2. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (англ. Montreal Cognitive Assessment, далее MoCA) — скрининговая шкала для оценки тяжести когнитивных нарушений, разработанная как чувствительный инструмент выявления синдрома МКС [Nasreddine Z.S. et al., 2005]. По результатам выполнения шкала дает количественную оценку по ряду когнитивных доменов, таких как оптико-пространственным и регуляторным функциям, речи, памяти, вниманию, абстрактному мышлению и

ориентировке. Максимальный результат выполнения составляет 30 баллов, значения меньше 25 баллов указывают на наличие когнитивных нарушений. Для русскоязычной популяции порог выявления когнитивных нарушений составляет 24 балла [Freud T. et al., 2020].

3. Тест свободного и выборочного припоминания с подсказками и непосредственным воспроизведением (англ. Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall, далее FCSRT-IR) — методика для диагностики нарушений памяти, в частности, амнестического синдрома гиппокампального типа [Grober E. et al., 2010]. Тест заключается в предварительном контролируемом заучивании вербального материала, состоящего из 16 слов с соответствующими им семантическими подсказками, с непосредственным воспроизведением и последующим припоминанием после интерференции: самостоятельным и с подсказкой. Испытуемому дается 3 попытки воспроизвести слова, после чего рассчитываются показатели свободного припоминания, припоминания с подсказкой, а также индекс подсказок. На основании этих показателей можно дифференцировать амнестический синдром, проявляющийся нарушением кодирования информации и характерный для поражения гиппокампа, в частности, при БА от нарушений памяти преимущественно регуляторного, нейродинамического генеза. Так, индекс подсказок ниже 71%, свободное припоминание ниже 17 и с подсказкой — ниже 40 свидетельствуют о гиппокампальном типе амнестического синдрома [Sarazin M. et al., 2007]. По другим данным, свободное припоминание ниже 27 уже само по себе говорит о достаточном для диагностики гиппокампального варианта амнестического синдрома [Derby C.A. et al., 2013].

4. Шкала клинической оценки деменции (англ. Clinical Dementia Rating, далее CDR) — шкала глобальной оценки клинического состояния пациентов с подозрением на когнитивные нарушения, позволяющая в совокупности оценить не только когнитивные функции, но и степень дезадаптации пациента

в повседневной жизни, инструментальных навыках, сфере домашних занятий, личных интересов и самообслуживании. Проводится в рамках структурированного интервью с пациентом и его информантом, опрос занимает 30–40 минут. По каждому разделу выставляется балл от 0 до 3, соответствующий степени нарушения; выставляется общий балл (global score), который рассчитывается по авторскому алгоритму, где 0 — отсутствие объективного нарушения, 0.5 — «сомнительная деменция» или синдром МКС, 1–3 — синдром деменции лёгкой-тяжелой степени выраженности [Morris J.C., 1993]. Также выделяют суммарный балл (sum of boxes), являющийся результатом сложения всех полученных баллов (0-18), который позволяет с большей надежностью оценивать динамику состояния как в пределах одной из клинических стадий когнитивного расстройства, так и проводить более точную дифференцировку между стадиями [O'Bryant S.E., 2008].

Для количественной оценки нейропсихиатрических и поведенческих симптомов с пациентами и их объективными информантами было проведено интервью, на основании которого было заполнено формы опросников. К формам поведенческих опросников относились:

1. Нейропсихиатрический инвентарь (англ. Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, далее NPI-Q) — опросник для информантов о некогнитивных симптомах у пациентов с когнитивными расстройствами, оценивающий частоту и выраженность НПС в течение последнего месяца. Включает ряд психопатологических симптомов, таких как бред, обманы восприятия, агрессия\ажитация, депрессия, тревога, эйфория, апатия, расторможенность, раздражительность, патологическая активность, а также соматические симптомы: нарушения сна и аппетита [Cummings J.L. et al., 1994]. Для каждого симптома проведёна оценка его частоты (1–4), выраженности (1–3) и их произведение, затем полученные баллы (Ч*В) суммированы в общий балл (0–144).

2. Опросник на лёгкие поведенческие нарушения (англ. Mild Behavioral

Impairment Checklist, далее MBI-C) создан для выявления и количественной оценки длительно (более 6 мес.) персистирующих поведенческих нарушений, начавшихся в возрасте 50 лет и старше и являющихся отклонением от привычного для пациента поведения [Ismail Z. et al., 2017]. Опросник состоит из 34 пунктов, распределенных на 5 доменов в соответствии с исследовательскими критериями ISTAART [Ismail Z. et al., 2016]: снижение мотивации, аффективная дизрегуляция, импульсивность, социально неприемлемое поведение, патологические идеи и обманы восприятия. По каждому пункту проведёна оценка тяжести симптомов (0–3), затем показатели суммированы внутри доменов и по опроснику в целом для получения общего балла. Русскоязычная версия опросника адаптирована для целей настоящего исследования с согласия автора. До настоящего времени отсутствует единый подход к определению достоверного порога, отсеивающего случаи с синдромом ЛПН; значения в диапазоне от 6 до 10 в зависимости от исследуемой популяции считаются достаточными для удовлетворения критерия о выраженности симптомов: более высокие для людей с субъективными жалобами на нарушение когнитивных функций и 6 баллов для пациентов с МКС [Черкасов Н.С., Колыхалов И.В., 2024]. В настоящем исследовании применялся порог в ≥ 6 баллов, как обладающий наибольшей чувствительностью в изучаемой когорте пациентов, что отвечало поставленным задачам.

Лабораторное клинико-иммунологическое исследование (совместно с лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ, зав. лабораторией канд. биол. наук Зозуля С.А.) проводилось с целью поиска ассоциаций иммунологических показателей с клиническими параметрами. Взятую кровь центрифугировали, отбирали плазму и определяли в ней следующие параметры:

- 1) протеолитическую активность лейкоцитарной эластазы (нмоль/мин*мл);

- 2) функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (ИЕ/мл);
- 3) уровень аутоантител к общему белку миелина (ед.опт.плотн.);
- 4) уровень аутоантител к белку S100B (ед.опт.плотн.).

Рассчитан протеиназный ингибиторный индекс, являющийся отношением активности лейкоцитарной эластазы к α 1-протеиназному ингибитору, который характеризует активность протеолитической системы и в большей мере определяет направленность воспалительных реакций в плане разрешения или хронификации процесса.

Нейровизуализационное обследование (совместно с отделением лучевых и компьютерно-томографических исследований, зав. отделением врач-рентгенолог высшей категории Савватеева Н.Ю., лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ, зав. лабораторией докт. биол. наук Лебедева И.С., а также совместно с сотрудниками Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии, отделение лучевой диагностики, зав. отделением докт. мед. наук, профессор Ахадов Т.А.) проводилась прижизненная оценка структурных особенностей головного мозга пациентов по выделенным группам. На магнитно-резонансном томографе 3T Philips Ingenia (Голландия) для получения изображений головного мозга выполнена серия программ по единому протоколу. Для получения T1-взвешенных изображений была использована импульсная последовательность 3D TFE (TR=8 мс; TE=4 мс, FA 8, размер воксела 0.98×0.98×1.0 мм, 170 срезов, межсрезное расстояние 0). Применены режимы: rs-fMRI, 3DT1, T2, FLAIR, SWI, DTI-high, pCASL, протон-взвешенная спектроскопия (участок спектроскопии располагался в области задней поясной извилины). Врачом-рентгенологом (канд. мед. наук Божко О.В.) проведена оценка полученных изображений по ряду нейровизуализационных шкал в соответствии с общепринятой методикой [Gaillard F., Jayanti S., Rasuli B., 2014]. Так, были оценены изменения белого вещества головного мозга и наличие сосудистых очагов с использованием

градации по Fazekas (White Matter Lesions, далее WML), где 0 степень соответствовала отсутствию признаков сосудистого поражения, 1 степень выставлена при наличии мелких (до 5 мм) единичных очагов или слабо выраженного лейкоареоза, 2 степень установлена в случае наличия множественных (более 3) мелких очагов или умеренного лейкоареоза, 3 степень означала наличие у пациента крупных сливных очагов (больше 10 мм) [Gaillard F., Deng F., Yasin W., 2014].

Визуальная оценка регионарной атрофии лобных (Frontal Atrophy, далее FA) и теменных отделов (Parietal Atrophy, далее PA) оценена отдельно по T1-изображениям в соответствии с методикой [Gaillard F., Jayanti S., Rasuli B., 2014], где:

- 0 — отсутствие заметной атрофии;
- 1 — слабо выраженная атрофия;
- 2 — умеренно выраженная атрофия;
- 3 — выраженные атрофические изменения.

Степень медиальной височной атрофии (Medial Temporal Atrophy, далее МТА) выставлена по методике [Gaillard F., Pantazi E., Knipe H., 2014] следующим образом:

- 0 — отсутствие визуализируемой ликворной щели вокруг гиппокампа;
- 1 — незначительное расширение хориоидальной щели;
- 2 — умеренное расширение хориоидальной щели, лёгкое увеличение височного рога и незначительное снижение высоты гиппокампа;
- 3 — выраженное расширение хориоидальной щели, умеренное увеличение височного рога и умеренная атрофия гиппокампа;
- 4 — значительное расширение хориоидальной щели, резкое увеличение височного рога, выраженная атрофия гиппокампа с утратой его внутренней структуры.

Подсчет общего балла глобальной атрофии (Global Cortical Atrophy, далее GCA) проведён путём сложения баллов, полученных по шкалам

регионарной атрофии и соответствующей им внутренней атрофии (дилатация желудочков), и прибавления значения атрофии третьего желудочка согласно методике [Di Muzio B., Walizai T., Botz B., 2015].

Для группы пациентов, снимки которых прошли проверку на качество (отсутствие артефактов, выраженных сосудистых изменений), проведён количественный анализ по регионам интереса (англ. Regions of Interest, далее ROI), были рассчитаны показатели толщины серого вещества и объёмов подкорковых образований (совместно с канд. биол. наук Томышевым А.С.). Обработка изображений проводилась в программе FreeSurfer (версия 6.0.0) и заключалась в получении детальных анатомических реконструкций для каждого пациента путём нормализации, удаления немозговой ткани, повоксельного присвоения анатомических ярлыков в соответствии с описанными алгоритмами предобработки [Fischl B., 2012]. В каждом полушарии на основании анатомического атласа Desikan et al. 2006 [Desikan R.S. et al., 2006] определяли толщину коры для 34 регионов, а также рассчитывали объёмы серого вещества для 7 подкорковых образований (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, гиппокамп, миндалина и прилежащее ядро) в мм³.

Исследуемая популяция

Мужчины и женщины среднего (50–60), пожилого (61–75) и старческого (76–90), в терминах ВОЗ, возраста с жалобами, касающимися состояния своих когнитивных функций. Порог отбора от 50 лет обусловлен диагностическими критериями синдрома ЛПН, а также стремлением включить случаи нейродегенеративных заболеваний с ранней клинической манифестацией на их инициальном этапе, прежде всего, пресенильной БА и ЛВД.

Критерии включения

Синдром мягкого когнитивного снижения (F06.7X «Лёгкое когнитивное расстройство») согласно конвенциональным исследовательским критериям Петерсена Р. [Petersen R.C., 2004] в модификации Винблада Б. [Winblad B. et

al., 2004]; оценка «0.5 / Сомнительная деменция» согласно общему баллу по шкале клинической оценки деменции; возраст 50 – 90 лет; наличие информанта.

Синдром МКС был определён как такое снижение когнитивного функционирования, которое являлось отклонением от нормального в данной возрастной группе. При этом снижение не достигало степени выраженности деменции и было подтверждено самим пациентом и/или информантом и объективно выявлено по результатам психометрического тестирования. При этом отмечалась сохранность повседневного функционирования с возможным минимальным снижением в сложных видах инструментальной деятельности.

Критерии невключения

Наличие синдрома деменции любой этиологии (F00–F03), а также состояний, связанных с делирием (F05); сумма баллов по шкале CDR, равная 4 и более; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе или балл по шкале Хачинского, равный 5 и более; наличие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации; сопутствующее онкологическое, неврологическое или иное психическое расстройство рубрик F2X–F9X, а также расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ из рубрики F1X.

Критерии исключения

Противопоказания к проведёнию МРТ; постинсультные изменения по данным МРТ или значение шкалы Fazekas больше 2; истинная гипертензивная (окклюзионная) гидроцефалия по данным МРТ; новообразование головного мозга любой природы по данным МРТ; развитие на этапе наблюдения иного психического расстройства рубрик F2X–F9X, а также расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ из рубрики F1X.

Статистический анализ

В данном исследовании применялся комплексный статистический

анализ для изучения взаимосвязей между демографическими, клиническими, биологическими и нейровизуализационными параметрами. Всем переменным был присвоен тип, соответствующий характеру взятой переменной (номинативные, бинарные, количественные непрерывные, количественные ранговые переменные). Расчеты для обзорной статистики количественных переменных включали: арифметическую среднюю и стандартное отклонение, медиану и межквартильный размах; для остальных переменных рассчитаны абсолютное количество наблюдений и процентные доли.

Анализ распределения данных проведён путём визуальной оценки графиков частотности с применением статистического теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) для проверки нормальности.

Проверка гипотез о случайности различий между выделенными группами проводилась с помощью ряда непараметрических статистических тестов: U критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney) для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, и критерий χ^2 Пирсона (Pearson) для категориальных переменных. При малом количестве наблюдений применялся точный критерий Фишера (Fisher). Для сравнения более чем двух групп использовался H-критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis). Анализ повторных измерений проведён с помощью критерия Вилкоксона для парных выборок.

В случае выявленных достоверных различий между группами было использовано два различных подхода к расчёту размера эффекта в зависимости от типа переменной. Для непрерывных переменных проведён расчёт коэффициента Коэна d (Cohen's d) с целью определения размера эффекта для значимых различий между средними, что позволяет оценить величину различий в терминах стандартных отклонений. Величина значения в диапазонах 0–0.3, 0.3–0.6 и 0.6–1 интерпретировалась как малый, средний и большой эффект, соответственно. Для категориальных переменных применена V-мера Крамера (Kramer's V) с аналогичной интерпретацией

полученной величины.

Для расчета корреляций применялся непараметрический метод Спирмена (Spearman). Корреляция считалась сильной при модуле значений 0.7 и выше, умеренной — 0.4–0.69, слабой — меньше 0.39. В случае проведения множественных тестирований для уменьшения вероятности ошибки 1 рода применялась поправка False Discovery Rate (далее FDR) на количество тестов.

Оценка влияния и ассоциаций клинических переменных с исходом заболевания (переход в деменцию либо стабилизация в пределах МКС) по результатам динамического наблюдения проводилась по методу анализа выживаемости (survival) с фиксированным цензурированием. Функция выживания (survival) на основе полученных данных была построена согласно методу Каплана-Майера (Kaplan-Meier). Лог-ранговый тест применялся для сравнения кривых выживаемости между группами. Для анализа времени до наступления деменции использована параметрическая регрессия Вейбулла (Weibull). Анализ изменения параметров во времени проведен с помощью смешанных линейных моделей для учета индивидуальной динамики каждого пациента. Пост-хок тесты для оценки межгрупповой изменчивости параметров проведены с поправкой Бонферрони (Bonferroni).

Все вычисления проведены в среде RStudio (R version 4.4.2 (2024-10-31 ucrt)) с применением следующих пакетов: dplyr [Wickham H. et al., 2023], tidyr [Wickham H., Vaughan D., Girlich M., 2024] для импорта и преобразования данных, ggplot2 [Wickham H., 2016], ggpubr [Alboukadel K., 2023], corrplot [Wei T., Simko V., 2024], survminer [Kassambara A., Kosinski M., Biecek P., 2024] для визуализации данных и построения графических материалов, rstatix [Kassambara A., 2023] для базового набора статистических функций, table1 [Rich B., 2023] для экспорта табличных данных. Для построения моделей использовались пакеты car [Fox J., Weisberg S., 2019], survival [Therneau T.M., 2024], SurvRegCensCov [Hubeaux S., Rufibach K., 2023], lme4 [Bates D. et al.,

2015], lmerTest [Kuznetsova A., Brockhoff P.B., Christensen R.H.B., 2017]. Для оценки надежности прогнозирования моделей применялась кросс-валидация с расчетом AUC (Area Under the Curve) для различных временных точек с использованием библиотеки timeROC [Blanche P., Dartigues J., Jacqmin-Gadda H., 2013]. Для пост-хок тестов и вычисления скорректированных средних (англ. estimated marginal means) применялся пакет emmeans [Lenth R.V., 2025].

Характеристика материала

Схематически набор и изменение состава выборки в исследовании изображены на Рисунке 2.1. Всего на материале клинических баз было идентифицировано 149 человек, потенциально подходящих для участия в исследовании. 140 были приглашены к участию в исследовании, 9 человек не явились на интервью и 19 человек сразу отказались от обследования из-за отсутствия объективного информанта или по личным причинам. Таким образом, на скрининге после подписания информированного добровольного согласия был обследован 121 пациент, 8 из которых по результатам осмотра не соответствовали критериям включения (отсутствие объективно выявляемых когнитивных расстройств в рамках синдрома МКС), 8 пациентов соответствовали критериям невключения. В дальнейшем прошедшие отбор пациенты были обследованы нейровизуализационным (n=91) и клинико-иммунологическим (n=104) методом. У двух человек были выявлены состояния, относящиеся к критериям исключения.

Таким образом, 102 пациента составили когорту наблюдения и были включены в первичный анализ для обработки демографических, клинических, психометрических и параклинических данных. Демографические сведения представлены в Таблице 2.1.

Все пациенты во время включения в исследование не работали и находились на пенсии. Преобладали женщины старческого возраста (медиана: 71 г.) с высшим образованием (72.5%, медиана лет образования: 15 л.). Половина пациентов на момент включения в исследование состояли в браке и

проживали вместе с родственниками.

Следуя исследовательской гипотезе, когорта была разделена на 2 группы по признаку присутствия синдрома ЛПН. Первую группу (МКС+ЛПН) составили пациенты, у которых помимо описанных когнитивных расстройств присутствовали поведенческие нарушения, которые соответствовали критериям синдрома ЛПН согласно ISTAART. Во вторую группу (МКС) вошли пациенты с преимущественно когнитивным профилем нарушений.

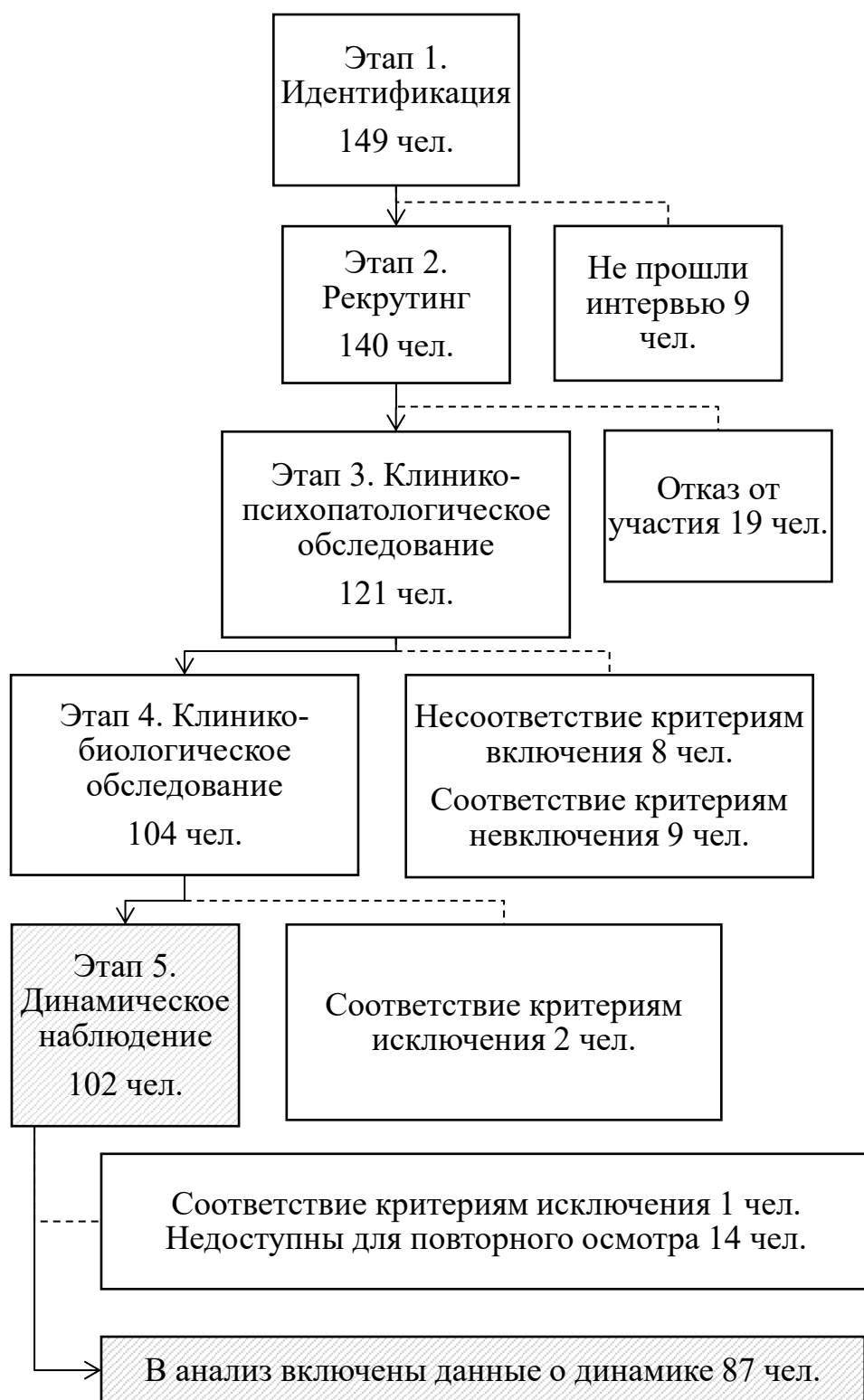


Рисунок 2.1 – Блок-схема (англ. flowchart) этапов исследования и состава пациентов. Помечены ячейки с составом пациентов, данные о которых включены в анализ.

Таблица 2.1 – Демографическая характеристика выборки

Параметр	Показатели (n=102) Mean (SD), Median [IQR], n (%)
Пол	
Женский	85 (83.3%)
Мужской	17 (16.7%)
Возраст (лет)	70.8 (7.8)
	71.0 [65.0; 76.0]
Уровень образования	
Общее полное	1 (1.0%)
Техническое	27 (26.5%)
Высшее	74 (72.5%)
Образование (лет)	14.8 (1.8)
	15.0 [14.0; 16.0]
Семейный статус	
В браке	50 (49.0%)
В разводе	21 (20.6%)
Вдовец\вдова	24 (23.5%)
Не была в браке	7 (6.9%)
Проживает	
Один\а	49 (48.0%)
Вместе	53 (52.0%)

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЁГКИХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЯГКИМ КОГНИТИВНЫМ СНИЖЕНИЕМ

3.1. Характеристика групп

Сравнивались две группы пациентов с МКС, выделенные по признаку наличия синдрома ЛПН: в группу с сочетанным проявлением лёгких поведенческих и когнитивных нарушений вошло 48 чел., остальные пациенты с преимущественно когнитивной дисфункцией составили группу МКС: 54 чел. Группы пациентов с преобладанием когнитивных или поведенческих нарушений не отличались между собой по половому составу, годам и уровню полученного образования, а также по статусу проживания. В то же время, пациенты с ЛПН оказались старше (74.0 vs 69.0, $p=0.003$, размер эффекта -0.6) и преимущественно не состояли в браке (66.7% vs 37.0%, $p=0.03$, размер эффекта 0.2). Детально межгрупповые различия по демографическим параметрам представлены в Таблице 3.1.

Когнитивный статус пациентов с МКС клинически характеризовался дефицитом краткосрочной памяти, регуляторных функций, снижением концентрации внимания, речевыми нарушениями, трудностями ориентировки. Существующие когнитивные нарушения приводили к тому, что пациентам приходилось корректировать свои повседневные привычки, чтобы минимизировать негативный эффект своих симптомов: вести дневники и записи, заранее планировать маршруты, обращаться к близким за помощью в наиболее сложных делах. Тем не менее, они сохраняли социально-бытовую независимость от окружающих, в большей степени они инициировали занятия когнитивным тренингом и посещали соответствующие курсы.

Сравнение групп по характеру и выраженности когнитивной дисфункции и её влиянию на повседневную жизнь пациентов по результатам

Таблица 3.1 – Демографические различия в клинических группах

Параметр	МКС (n=54)	МКС+ЛПН (n=48)	p
	Mean (SD), Median [IQR], n (%)		
Пол			
Женский	45 (83.3%)	40 (83.3%)	1
Мужской	9 (16.7%)	8 (16.7%)	
Возраст (лет)	68.7 (6.1) 69.0 [65.0; 72.0]	73.3 (8.8) 74.0 [67.5; 80.2]	0.0025
Уровень образования			
Общее полное	0 (0%)	1 (2.1%)	0.291
Среднее-специальное	17 (31.5%)	10 (20.8%)	
Высшее	37 (68.5%)	37 (77.1%)	
Образование (лет)	14.7 (1.8) 15.0 [13.2; 16.0]	15.0 (1.8) 15.0 [14.0; 16.0]	0.626
Семейный статус			
В браке	34 (63.0%)	16 (33.3%)	0.0294
В разводе	8 (14.8%)	13 (27.1%)	
Вдовец\вдова	9 (16.7%)	15 (31.3%)	
Не был\а в браке	3 (5.6%)	4 (8.3%)	
Проживает			
Один\а	24 (44.4%)	25 (52.1%)	0.567
Вместе	30 (55.6%)	23 (47.9%)	

оценки с помощью CDR не выявило значимых различий. Данные о результатах оценки по шкале CDR между группами приведены в Таблице 3.2. Когнитивные симптомы в той же степени были свойственны и пациентам с ЛПН, которые отличались несколько большей вариабельностью мнестических расстройств ($p=0.032$): у 4 пациентов не отмечалось нарушений памяти, но в то же время у 20 человек (в группе МКС – у 14 человек) мнестические расстройства исходно характеризовались умеренно-тяжелым течением с выраженной забывчивостью на недавние и текущие события, трудностями усвоения новой информации. По остальным доменам шкалы CDR группы были сопоставимы.

Таблица 3.2 – Баллы по шкале CDR в клинических группах

Параметр	МКС (n=54)	МКС+ЛПН (n=48)	p
	Mean (SD), Median [IQR], n (%)		
Общий балл			
0.5	54 (100%)	48 (100%)	ns
Сумма баллов	1.9 (0.8)	2.1 (1.0)	0.414
	1.8 [1.5; 2.5]	2.0 [1.5; 2.5]	
Память			
0	0 (0%)	4 (8.3%)	0.032
0.5	40 (74.1%)	24 (50.0%)	
1	13 (24.1%)	19 (39.6%)	
2	1 (1.9%)	1 (2.1%)	
Ориентировка			
0	22 (40.7%)	16 (33.3%)	0.365
0.5	30 (55.6%)	26 (54.2%)	
1	2 (3.7%)	5 (10.4%)	
2	0 (0%)	1 (2.1%)	
Суждения и принятие решений			
0	20 (37.0%)	13 (27.1%)	0.288
0.5	32 (59.3%)	30 (62.5%)	
1	2 (3.7%)	5 (10.4%)	
Повседневные дела и общественная жизнь			
0	27 (50.0%)	30 (62.5%)	0.0734
0.5	26 (48.1%)	14 (29.2%)	
1	1 (1.9%)	4 (8.3%)	
Увлечения и хобби			
0	21 (38.9%)	16 (33.3%)	0.744
0.5	31 (57.4%)	29 (60.4%)	
1	2 (3.7%)	3 (6.3%)	
Самообслуживание			
0	54 (100%)	48 (100%)	ns

Различия в выраженности мнестических нарушений между группами подтверждались и результатами FCSRT-IR (Таблица 3.3). Однако при детальной оценке параметров теста становится видно, что пациенты с ЛПН имели худший профиль общего и суммарного *свободного* припоминания, но в среднем за попытку называли больше слов с подсказкой, т.е. демонстрировали более выраженные нарушения процессов извлечения, но не кодирования

информации. Также у пациентов с ЛПН отмечались менее выраженные нарушения непосредственного воспроизведения. Чувствительность подсказок в обеих группах была сопоставима и ее средние показатели находилась ниже нормативных значений.

Таблица 3.3 – Результаты FCSRT-IR в клинических группах

Параметр	МКС (n=54)	МКС+ЛПН (n=48)	p
	Mean (SD), Median [IQR], n (%)		
Непосредственное припоминание	10.1 (3.9)	12.8 (2.7)	0.001
	10.0 [7.0; 13.5]	13.0 [11.0; 15.0]	
Общее свободное припоминание	7.5 (2.8)	6.1 (3.2)	0.0208
	8.0 [5.3; 9.7]	6.0 [3.3; 8.3]	
Общее припоминание с подсказкой	5.4 (1.9)	6.2 (1.9)	0.0179
	5.3 [4.3; 6.7]	6.0 [5.3; 7.0]	
Суммарное свободное припоминание (за 3 попытки)	22.5 (8.3)	18.2 (9.6)	0.0208
	24.0 [16.0; 29.0]	18.0 [10.0; 25.0]	
Суммарное припоминание с подсказкой (за 3 попытки)	38.8 (9.9)	36.8 (11.3)	0.718
	42.0 [38.0; 45.0]	42.0 [30.0; 46.0]	
Индекс чувствительности подсказок, %	69.2 (23.3)	69.1 (24.8)	0.889
	74.0 [63.5; 85.0]	75.0 [50.0; 90.0]	
Гиппокампальный тип амнестического синдрома			
Нет	23 (42.6%)	22 (45.8%)	0.868
Да	28 (51.9%)	23 (47.9%)	

При сравнении групп по скрининговым когнитивным шкалам были получены достоверные различия по общему баллу MoCA, но не MMSE (Таблица 3.4). Так, пациенты с ЛПН в среднем набирали несколько меньший балл (23 [21; 26]) чем пациенты без ЛПН (25 [24; 26], $p=0.0225$) вероятно, за счет речевых нарушений, что было выявлено при сопоставлении результатов по разделам шкалы.

При рутинном тестировании вербальной беглости у пациентов с ЛПН не было получено достоверно значимых различий по сравнению с пациентами без поведенческих нарушений. Результаты тестирования приведены в Таблице 3.5. Из них видно, что пациенты с МКС вне зависимости от групповой принадлежности набирали невысокие значения вербальной беглости как в семантическом, так и в категориальном задании.

Таблица 3.4 – Баллы по MoCA, MMSE в клинических группах

Параметр	МКС (n=54)	МКС+ЛПН (n=48)	p
	Mean (SD), Median [IQR], n (%)		
Зрительно-пространственные, исполнительные функции	4.1 (1.0)	3.8 (1.3)	0.189
	4.0 [3.0; 5.0]	4.0 [3.0; 5.0]	
Называние	2.8 (0.6)	2.7 (0.7)	0.187
	3.0 [3.0; 3.0]	3.0 [3.0; 3.0]	
Внимание	2.5 (0.7)	2.7 (0.5)	0.519
	3.0 [2.0; 3.0]	3.0 [2.0; 3.0]	
Счёт	2.8 (0.4)	2.8 (0.5)	0.53
	3.0 [3.0; 3.0]	3.0 [3.0; 3.0]	
Речь	2.2 (0.9)	1.9 (0.8)	0.0536
	3.0 [1.8; 3.0]	2.0 [1.0; 2.0]	
Абстрактное мышление	1.7 (0.6)	1.6 (0.7)	0.535
	2.0 [1.0; 2.0]	2.0 [1.0; 2.0]	
Отсроченное воспроизведение	2.2 (1.7)	1.9 (1.9)	0.452
	2.0 [0.8; 4.0]	2.0 [0.0; 3.0]	
Ориентировка	5.7 (0.6)	5.6 (0.8)	0.373
	6.0 [6.0; 6.0]	6.0 [5.0; 6.0]	
Общий балл	24.5 (2.9)	22.9 (4.0)	0.0225
	25.0 [24.0; 26.0]	23.0 [21.0; 26.0]	
MMSE, общий балл	27.0 (1.4)	26.8 (2.2)	0.612
	27.0 [27.0; 28.0]	27.0 [26.0; 28.0]	

Таблица 3.5 – Параметры вербальной беглости у пациентов по клиническим группам

Параметр	МКС (n=54)	МКС+ЛПН (n=48)	p
	Mean (SD), Median [IQR]		
СВБ, всего слов	11.6 (3.7)	12.2 (5.6)	0.877
	11.0 [10.0; 13.0]	12.0 [7.0; 15.5]	
СВБ, ошибки	0.7 (1.9)	0.4 (0.9)	0.957
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	
СВБ, повторы	0.1 (0.3)	0.2 (0.5)	0.319
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	
ФВБ, всего слов	12.2 (3.9)	11.0 (4.2)	0.16
	13.0 [10.0; 15.0]	11.0 [8.0; 14.0]	
ФВБ, ошибки	0.5 (1.0)	0.4 (1.0)	0.846
	0.0 [0.0; 0.8]	0.0 [0.0; 0.8]	
ФВБ, повторы	0.3 (0.7)	0.3 (0.8)	0.88
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	
СВБ — семантическая вербальная беглость; ФВБ — фонематическая вербальная беглость.			

3.2 Характеристика синдрома лёгких поведенческих нарушений

Психический статус пациентов с ЛПН имел ряд характерных особенностей, которые отличали их от остальных пациентов с МКС. В данной группе на первый план выходили некогнитивные симптомы. Подробные данные о количественной оценке по шкалам приведены в Таблицах 3.6, 3.7. Обнаруженные у пациентов нарушения можно разделить на две основные подгруппы, соответствующие вариантам синдрома ЛПН, в зависимости от ведущей патологии, условно обозначенные как «аффективный» и «импульсивный» тип. Отличия по составу психопатологических симптомов в указанных подгруппах приведены в Таблице 3.8.

3.2.1 «Аффективный» тип

Данная подгруппа включала в себя пациентов с широким спектром симптомов, относящихся как к позитивному, так и к негативному полюсу аффективности. Эти симптомы, прежде всего, отражали изменения в эмоциональной сфере пациентов, их восприятии себя и окружающего мира. В группе пациентов с ЛПН они были представлены в подавляющем большинстве случаев и встречались в той или иной степени почти у всех пациентов ($n=46$, 97.8%), но доминирующее положение в клинической картине они занимали у 38 пациентов (79.2%).

К категории симптомов позитивной аффективности были отнесены психопатологические феномены собственно гипотимии, депрессивные идеи малоценности. Симптомы данной группы встречались чаще других ($n=40$, 85.1%). Идеи малоценности носили изначально неразвёрнутый характер, отличались парциальностью, нестойкостью, контент определялся переживанием собственной изменённости и реальными обстоятельствами. Пациенты воспринимали себя как «обузу» для окружающих, описывали себя как немощных, ненужных и бесполезных. Отмечалось снижение самооценки, выражающееся в повышенной критичности к себе, в первую очередь, высоких требованиях в отношении своих когнитивных способностей. Больные

высказывали мысли об утрате прежних умственных способностей. Они переживали собственную изменённость и неполноценность в контексте имеющихся когнитивных трудностей.

Таблица 3.6 – Результаты оценки по шкале NPI-Q в клинических группах

Параметр	МКС (n=54)	МКС+ЛПН (n=48)	p
	Mean (SD), Median [IQR]		
Бредовые идеи	0.0 (0.0)	0.4 (1.1)	0.00965
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	
Галлюцинации	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	ns
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	
Ажитация / Агрессия	0.1 (0.4)	0.7 (2.2)	0.0576
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	
Депрессия / Дисфория	0.3 (0.8)	1.9 (2.6)	<0.001
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 2.0]	
Тревога	0.7 (1.3)	1.8 (2.5)	0.00949
	0.0 [0.0; 1.0]	1.0 [0.0; 3.0]	
Гипертимия / Эйфория	0.0 (0.0)	0.1 (0.6)	0.265
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	
Апатия	0.3 (0.8)	2.2 (2.6)	<0.001
	0.0 [0.0; 0.0]	2.0 [0.0; 3.0]	
Расторможенность	0.0 (0.0)	0.6 (2.0)	0.00434
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	
Раздражительность	0.1 (0.4)	1.2 (2.0)	<0.001
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 2.0]	
Аберрантная двигательная активность	0.1 (0.4)	0.1 (0.3)	0.214
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	
Нарушение сна	0.5 (1.4)	1.2 (1.6)	0.00333
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 2.0]	
Нарушение аппетита	0.0 (0.0)	0.8 (2.1)	<0.001
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	
Общий балл	2.1 (3.1)	10.8 (10.9)	<0.001
	0.0 [0.0; 4.0]	8.0 [3.0; 16.0]	

Таблица 3.7 – Баллы по опроснику на лёгкие поведенческие нарушения в клинических группах сравнения

Параметр	МКС (n=54)	МКС+ЛПН (n=48)	P
	Mean (SD), Median [IQR]		
Сниженная мотивация	0.7 (1.3)	4.6 (3.7)	
	0.0 [0.0; 1.0]	4.0 [2.0; 6.0]	<0.001
Аффективная дисрегуляция	0.8 (1.2)	4.4 (3.6)	
	0.0 [0.0; 2.0]	3.5 [1.0; 7.0]	<0.001
Импульсивность	0.4 (0.6)	4.0 (5.0)	
	0.0 [0.0; 1.0]	2.5 [1.0; 5.2]	<0.001
Нарушение поведения в обществе	0.0 (0.3)	0.5 (1.3)	
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	0.00114
Нарушение восприятия и мышления по содержанию	0.0 (0.1)	0.5 (1.1)	
	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.2]	<0.001
Общий балл	1.9 (1.9)	14.1 (8.6)	
	2.0 [0.0; 4.0]	12.5 [7.8; 17.2]	<0.001

Эпизоды и периоды (до нескольких дней) подавленного настроения сопровождалась наплывами тоскливых воспоминаний, часто связанных с событиями прошлого, что могло проявляться в виде ностальгии или чувства утраты. Пациенты сообщали о преходящем ощущении одиночества и покинутости, что усиливало их эмоциональную уязвимость.

Пациенты этой группы чаще других испытывали чувство тревоги, которое проявлялось в повышенном беспокойстве, особенно в привычных ситуациях, таких как сборы перед выходом из дома. У части больных это беспокойство перерастало в навязчивые проверки и перепроверки, необходимость удостовериться, что все предметы собраны.

Пациенты с ЛПН отличались повышенной эмоциональной чувствительностью и лабильностью. Они могли плакать по малейшему поводу, даже если он не имел к ним прямого отношения, например, при просмотре фильма или прослушивании музыки.

Среди негативных аффективных симптомов у пациентов с ЛПН чаще всего наблюдалось снижение мотивации к привычным видам деятельности. Они теряли заинтересованность в происходящем вокруг, что приводило к

постепенному сужению круга их интересов, а также к отказу от ранее значимых для них занятий. Этот феномен затрагивал как сферу увлечений, занятий повседневной жизни, так и личную жизнь, снижая вовлеченность в социальные взаимодействия.

Таблица 3.8 – Результаты оценки по опроснику на лёгкие поведенческие нарушения в подгруппах пациентов с различными типами ЛПН

Параметр	Аффективный (n=38)	Импульсивный (n=10)	p
	Mean (SD), Median [IQR]		
Сниженная мотивация	5.1 (3.8)	2.7 (3.0)	0.0373
	5.0 [2.0; 6.8]	2.5 [0.2; 3.8]	
Аффективная дисрегуляция	4.9 (3.6)	2.1 (3.0)	0.0133
	4.5 [2.0; 7.0]	1.0 [0.2; 2.8]	
Импульсивность	2.5 (2.6)	9.8 (7.6)	<0.001
	1.5 [1.0; 4.0]	7.5 [5.0; 13.2]	
Нарушение поведения в обществе	0.1 (0.3)	2.0 (2.2)	<0.001
	0.0 [0.0; 0.0]	2.0 [0.0; 2.8]	
Нарушение восприятия и мышления по содержанию	0.3 (0.7)	1.5 (1.6)	0.00263
	0.0 [0.0; 0.0]	1.0 [0.0; 3.0]	
Общий балл	13.0 (6.6)	18.1 (13.6)	0.566
	12.0 [8.0; 17.0]	15.0 [7.0; 22.8]	

Наблюдались значительные трудности в инициации и поддержании любой деятельности, даже если она ранее вызывала интерес. Пациенты испытывали сложности с началом выполнения рутинных обязанностей, бытовых задач и даже с элементарными повседневными ритуалами. Это могло проявляться в откладывании выполнения задач, неспособности сосредоточиться на текущих делах, а также в избегании активного взаимодействия с окружающим миром. Дополняя уже имеющиеся когнитивные нарушения, апатия у пациентов с МКС сопровождалась когнитивной заторможенностью, снижением способности к формированию планов и отсутствием мотивации к их реализации.

Одним из ключевых проявлений негативных аффективных симптомов являлась ангедония — утрата способности испытывать удовольствие от ранее

приятных занятий. Это проявлялось в потере интереса к хобби, развлечениям, искусству, чтению и другим видам досуга. Социальные контакты, ранее приносящие удовлетворение, становились для пациентов тягостными и обременительными. Взаимодействие с близкими и друзьями воспринималось скорее как формальность, а любые эмоционально насыщенные беседы вызывали у пациентов раздражение или утомление.

Таким образом, одним из наиболее значимых последствий апатии и ангедонии у пациентов данной группы становилось ограничение их социальной, физической и интеллектуальной активности. Это являлось причиной снижения эффективности реабилитационных и терапевтических мероприятий, приводя к тому, что больные не посещали занятия по когнитивному тренингу, не полностью следовали рекомендациям по режиму и приему курсовой терапии, иными словами, отличались более низкой комплаентностью — приверженностью к терапевтическим и реабилитационным программам. Общее состояние больных этой группы оставалось удовлетворительным, при комплексной оценке их аффективного статуса не выявлялось признаков клинической депрессии, меланхоличности и вегетативных проявлений депрессии.

3.2.2 «Импульсивный» тип

Вторая подгруппа (n=10, 20.8%) нарушений связана с доминирующим феноменом импульсивности в виде снижения контроля над побуждениями и обострения характерологических черт. Импульсивность у пациентов с МКС и характерологические изменения, свойственные пожилому возрасту, мы рассматривали в единой концепции, поскольку они могут представлять собой взаимосвязанные феномены, усиливающие друг друга.

С одной стороны, характерологические «сдвиги», проявляющиеся в ригидности мышления, непринятии альтернативных точек зрения и склонности к доминирующему поведению, часто приводят к снижению самоконтроля и увеличению частоты импульсивных реакций. В свою очередь,

импульсивность, характеризующаяся сниженной способностью к оценке последствий своих действий, способствует усилению и закреплению негативных характерологических черт.

Рассматривание этих категорий нарушений в единой подгруппе может быть обусловлено и нейропсихологическими факторами, включая регуляторную дисфункцию со стороны лобных долей, ответственную за ослабление поведенческого контроля, а также общее когнитивное снижение, влияющее на способность анализировать социальные ситуации, принимать адаптивные решения и предвидеть их последствия, поскольку и то, и другое объединяет снижение критических возможностей.

Таким образом, рассмотрение импульсивности и характерологических изменений в отрыве друг от друга может привести к разделению потенциально общей патофизиологической подгруппы и недооценке их взаимного влияния.

У исследуемых пациентов наблюдались характерологические трансформации, свойственные пожилому возрасту, которые, как правило, фиксировались информантами ($n=27$, 57.4%). Эти трансформации включали повышенную потребность во внимании и поощрении, склонность к ригидности мышления, заострению на мелких деталях и чрезмерной фиксации на незначительных бытовых аспектах, выраженную неприемлемость альтернативных точек зрения и трудности принятия компромиссных решений, нетерпимость к мнению окружающих и тенденцию к навязыванию окружающим собственной системы убеждений и ценностей. У части пациентов информанты отмечали эмоциональную холодность и снижение эмпатии, повышенный уровень раздражительности, особенно в ситуациях неудовлетворенных потребностей. В крайних случаях возникали дезадаптивные формы поведения, выражающиеся в игнорировании социальных норм и общепринятых правил общения – например, пациенты могли вступать в безосновательные споры, выражать несоразмерную ситуации вербальную агрессию в адрес близких или посторонних лиц без

явных на то причин. Импульсивное вступление в диалоги с незнакомцами в общественных местах без учета ситуационного контекста и необоснованная критика или замечания в адрес окружающих порой приводили к эскалации межличностных конфликтов. Однако чаще всего отмечались заметные, но незначительные отхождения от общепринятых норм общественной морали, пренебрежение чувством такта, приводящее к тому, что пациентам не всегда удавалось понять разницу, что говорить и как себя вести в обществе и при личном общении.

Также импульсивность проявлялась трудностями в том, чтобы отказаться от сиюминутного удовольствия, вознаграждения ради отложенной выгоды, что может быть проявлением некоего регресса поведения ($n=11$, 23.4%). Чаще всего это проявлялось тем, что пациентам становилось труднее контролировать себя в употреблении тех или иных продуктов, как правило, ограниченных диетическими предписаниями: сладкое, соленое, острое. Изменения могли касаться и манеры приема еды: набивание рта, употребление пищи в определенном порядке или только определенных продуктов. Усиливалось пристрастие к вредным привычкам. В ситуациях, требующих ожидания или проявления терпения, больные становились нервными, раздражительными, беспокойными, не выдерживая малейших неудобств. Некоторые отличались склонностью к необдуманным поступкам, тратам, безрассудному вождению автомобиля.

Таким образом, импульсивность у пациентов пожилого возраста представляет собой сложный феномен, обусловленный сочетанием биологических, когнитивных и социально-психологических факторов.

Малая часть пациентов и/или их информантов отмечали наличие стойких психопатологических феноменов, относящихся к психотическим или субпсихотическим переживаниям ($n=12$, 25.5%). Прежде всего, к ним относились изменения, связанные с повышенной подозрительностью, настороженностью больных по отношению к окружающим ($n=7$, 14.9%).

Поведение больных характеризовалось более внимательным отношением к своим личным вещам, сбережениям со свойственным любопытством и проверками. Подобная паранойяльность имела характерную возрастную окраску тематики идей, которые высказывали пациенты: преобладали идеи ревности, ущерба, мелкого вредительства.

У некоторых пациентов отмечалось пассивное носительство идей или верований, связанных с собственными способностями, как правило, паранормального характера («вещие» сны, контакты с «духами»), которые отличались слабой систематизацией, достаточно узким, монотематическим характером этих идей, их однообразием (n=4, 8.5%).

Имеющее место снижение критичности способствовало пассивному восприятию различных «теорий заговора» в случаях, когда пациенты активно участвовали в жизни соответствующих сообществ или имели доступ к социальным сетям. В подобных случаях (n=4, 8.5%) пациенты транслировали уже усвоенные идеи того же содержания своему близкому окружению, а при беседе с врачом демонстрировали их отрывочность, бедность аргументации и проработанности бреда.

Единичные случаи описания обманов восприятия в представленной группе (n=2, 4.3%) ограничивались иллюзорными расстройствами гипнагогического или гипнопомпического характера, а пациенты сохраняли критику к переживаниям.

Поскольку ни в одном из клинических случаев описанные выше симптомы не обуславливали клиническую картину и не характеризовали ведущий психопатологический синдром, данная группа симптомов не была выделена как самостоятельная.

3.3 Оценка ЛПН с помощью NPI-Q и MBI-C

Для анализа согласованности количественных оценок психопатологических симптомов, полученных по методике NPI-Q и по

специально разработанному опроснику на ЛПН (МВІ-С) был проведён корреляционный анализ (Рисунок 2.2). Для корректного сопоставления баллов NPI-Q доменам ЛПН были суммированы субшкалы депрессии/дисфории и тревоги (домен аффективной дисрегуляции), ажитации/агрессии, раздражительности и повторяющейся активности (домен снижения контроля побуждений и импульсивности), бреда и галлюцинаций (домен нарушений

	NPI-Q Апатия	NPI-Q Депрессия	NPI-Q Импульсивность	NPI-Q Общество	NPI-Q психоз	NPI-Q Всего
МВІ-С Апатия	0.62					0.41
МВІ-С Депрессия	0.64	0.29		0.22		0.56
МВІ-С Импульсивность		0.60	0.41			0.61
МВІ-С Общество			0.57			0.34
МВІ-С Психоз				0.66	0.26	
МВІ-С Всего						0.67

Рисунок 2.2 – Матрица корреляций между показателями по шкале NPI-Q и баллами опросника МВІ-С. Примечание: показаны только значимые корреляции после поправки FDR ($p < 0.05$). По вертикали представлены домены опросника МВІ-С (сверху вниз): снижение мотивации, аффективная дисрегуляция, импульсивность, нарушения поведения в обществе, нарушения восприятия и мышления, общий балл; по горизонтали: баллы по разделам шкалы NPI-Q (слева направо): апатия, депрессия + тревога, ажитация/агрессия + раздражительность + аберрантная двигательная активность, расторможенность, бредовые идеи + галлюцинации, общий балл.

восприятия и мышления). Субшкалы NPI-Q, оценивающие эйфорию/элатацию аффекта и нейровегетативные нарушения не были включены в анализ, поскольку не отвечают критериям ЛПН и не представлены в описаниях опросника MBI-C. После поправки False Discovery Rate (далее FDR) на множественные тесты получены статистически-значимые прямые умеренные корреляции между оценкой по NPI-Q и MBI-C по всем соответствующим группам психопатологических симптомов: снижения мотивации ($r=0.62$, $p<.0001$), аффективной дисрегуляции ($r=0.64$, $p<.0001$), импульсивности ($r=0.60$, $p<.0001$), нарушениям поведения в обществе ($r=0.57$, $p<.0001$) и нарушениям восприятия и мышления ($r=0.66$, $p<.0001$). Отмечена умеренная положительная связь между общими баллами исследуемых шкал ($r=0.67$, $p<.0001$). Все группы психопатологических симптомов, оцененные по MBI-C, имели слабую или умеренную корреляцию с общим баллом по NPI-Q. Умеренная связь также наблюдалась между импульсивностью и нарушениями поведения в обществе, что объясняется общими последствиями от поведенческих проявлений и подчёркивает важность сочетанного рассмотрения данных симптомов в рамках одной клинической группы. Таким образом, отмечены умеренные (0.4–0.7) корреляционные связи между соответствующими разделами анализируемых методик, что свидетельствует о достаточной степени согласованности в оценках по результатам обеих шкал.

3.4 Взаимосвязь ЛПН и факторов риска деменции

Была проведёна оценка влияния социо-демографических признаков и установленных факторов риска деменции на выраженность лёгких поведенческих нарушений в целом и их типологических вариантов в отдельности. Для этих целей были построены множественные линейные регрессионные модели, которые представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Результаты множественной линейной регрессии

Фактор риска	Зависимая переменная: t-коэффициент (коэффициент регрессии)		
	Аффективный тип	Импульсивный тип	ЛПН
<i>β</i> -коэффициент	-0.64 (5.65)	3.72 (5.02)	3.27 (9.16)
Пол (мужской)	0.96 (1.37)	3.10* (1.22)	4.50* (2.22)
Возраст	0.05 (0.07)	-0.09 (0.06)	-0.05 (0.11)
Лет образования	-0.18 (0.25)	0.00 (0.23)	-0.16 (0.41)
Семейное положение: в разводе	2.03 (1.46)	2.84* (1.30)	5.22* (2.37)
Семейное положение: вдовец/а	1.48 (1.48)	2.90* (1.32)	4.81* (2.41)
Семейное положение: не в браке	2.16 (2.36)	4.09 (2.09)	6.49 (3.83)
Одинокое проживание	2.21 (1.27)	2.93* (1.13)	5.36* (2.07)
Длительность заболевания	0.05 (0.12)	0.08 (0.11)	0.17 (0.19)
Отягощенная наследственность: один близкий	0.14 (1.08)	-0.68 (0.96)	-0.72 (1.75)
Отягощенная наследственность: два или более	-1.51 (1.57)	0.69 (1.39)	-0.62 (2.54)
Артериальная гипертензия	0.13 (1.16)	-0.29 (1.03)	-0.51 (1.88)
Ишемическая болезнь сердца	-0.56 (1.01)	0.85 (0.90)	0.55 (1.64)
Травма головы	-1.23 (1.75)	3.22* (1.55)	2.04 (2.84)
Сахарный диабет 2 типа	-0.09 (1.70)	-1.57 (1.51)	-1.74 (2.75)
Низкий уровень образования	-1.84 (2.33)	-1.35 (2.07)	-3.31 (3.78)
Нарушение слуха	-1.53 (1.48)	-0.07 (1.31)	-1.15 (2.39)
Курение	-1.67 (1.30)	-1.57 (1.16)	-3.60 (2.12)
Употребление алкоголя	1.13 (2.38)	14.94*** (2.11)	16.48*** (3.86)
Ожирение	-1.79 (1.33)	-0.14 (1.18)	-2.33 (2.15)
Низкая физическая активность	4.09** (1.26)	1.13 (1.12)	5.78** (2.04)
Одиночество	0.07	-0.70	-0.92

	(1.68)	(1.49)	(2.72)
<i>Жалобы со стороны пациента</i>	6.55***	1.51	8.26***
	(0.97)	(0.86)	(1.57)
<i>Covid-19</i>	0.28	-0.79	-0.60
	(1.25)	(1.11)	(2.03)
<i>R²</i>	0.55	0.52	0.53
<i>Adjusted R²</i>	0.41	0.38	0.38
<i>F-statistic</i>	3.97***	3.64***	3.67***
<i>Cohen's F²</i>	1.2	1.1	1.1
<i>Num. obs.</i>	100	100	100

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$

Зависимой переменной выступали баллы, полученные в опроснике на лёгкие поведенческие нарушения, сгруппированные следующим образом: для аффективного типа учитывался суммарный балл за домены снижения мотивации и эмоциональной дисрегуляции, для импульсивного типа учитывались домены снижения контроля побуждений и нарушений поведения в обществе, для общей выраженности ЛПН использовался суммарный балл опросника.

Результаты анализа демонстрируют дифференциацию влияния исследуемых факторов на выраженность симптомов в зависимости от типа поведенческих нарушений. Обнаружены значимые гендерные различия: мужской пол ассоциирован с импульсивной и характерологической симптоматикой ($\beta=3.10$, $p<0.05$), а также общей выраженностью ЛПН ($\beta=4.50$, $p<0.05$), тогда как его влияние на аффективные нарушения оказалось статистически незначимым. Это может объясняться различными патофизиологическими механизмами, лежащими в основе аффективных и импульсивных компонентов ЛПН.

Социально-демографические характеристики продемонстрировали выраженную связь с изучаемыми показателями. Так, статус одинокого проживания ($\beta=2.93$, $p<0.05$) по причине вдовства ($\beta=2.90$, $p<0.05$) или развода ($\beta=2.84$, $p<0.05$), достоверно ассоциировались с более выраженной импульсивной симптоматикой и повышением общего балла ЛПН ($\beta=5.36$,

$p < 0.05$; $\beta = 4.81$, $p < 0.05$; $\beta = 5.22$, $p < 0.05$ соответственно). Эти данные согласуются с современными представлениями о роли социальной изоляции в патогенезе додементных когнитивных расстройств и подчеркивают важность социального окружения в профилактике поведенческих нарушений [Ishikawa K.M. et al., 2022].

Среди факторов, ассоциированных с заболеванием, особого внимания заслуживает выявленная связь полученных в анамнезе черепно-мозговых травм с импульсивной симптоматикой ($\beta = 3.22$, $p < 0.05$), что вносит вклад в подтверждение гипотезы о значимости органического компонента в генезе поведенческих расстройств в пожилом возрасте в противовес эндогенному происхождению. Распространенные соматические заболевания, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа, не продемонстрировали статистически значимой связи с изучаемыми показателями. Это может быть следствием малой мощности выборки и неравномерной их встречаемости в когорте пациентов.

Наиболее выраженные ассоциации были обнаружены при анализе факторов, связанных с образом жизни. Употребление алкоголя больше 3 стандартных порций алкоголя в неделю (1 стандартная порция равна 25 мл 40% или 175 мл вина или 330 мл пива) оказалось мощнейшим предиктором, демонстрируя высокие коэффициенты регрессии для импульсивного типа ($\beta = 14.94$, $p < 0.001$) и общего балла ЛПН ($\beta = 16.48$, $p < 0.001$). Эти данные подчеркивают критическую роль употребления алкоголя в развитии поведенческих нарушений. Низкая физическая активность, т.е. менее 150 минут физических упражнений низкой интенсивности или 75 минут средне-высокой интенсивности в неделю, показала значимую связь преимущественно с аффективными симптомами ($\beta = 4.09$, $p < 0.01$). Это ожидаемо, поскольку у пациентов с проявлениями апатии, повышенной тревожности или нестойким эмоциональным фоном затруднение целеполагания и снижение стремлений к деятельности являются высоко распространенными.

Особый интерес представляют результаты, касающиеся критического отношения пациентов к своему психическому состоянию. Жалобы на сопутствующие психические нарушения предъявляли преимущественно пациенты с аффективным типом ($\beta=6.55$, $p<0.001$) нарушений, также отмечена связь с общим баллом выраженности ЛПН ($\beta=8.26$, $p<0.001$), что свидетельствует о том, что пациенты с импульсивными нарушениями, как правило, не склонны рассказывать об этом врачу, источником такой информации служили информанты.

Качество построенных регрессионных моделей, оцениваемое по коэффициенту детерминации, составило 52-55% для различных типов ЛПН, что указывает на удовлетворительную объяснительную способность моделей. Скорректированные значения R^2 (38-41%) с учетом большого числа предикторов свидетельствуют о необходимости дальнейшего уточнения модели. Проверка на мультиколлинеарность не выявила значимо мультиколлинеарных предикторов ($VIF<1.5$). Статистическая значимость F-критерия ($p<0.001$) для всех моделей подтверждает адекватность проведённого анализа. Ограничением к интерпретации полученных моделей служит отличное от нормального распределение анализируемых данных (тест Шапиро-Уилка $p<0.05$).

Полученные результаты демонстрируют, что лёгкие поведенческие нарушения у пациентов с МКС представляют собой группу симптомов, характеризующуюся разнородными клинико-психопатологическими проявлениями в виде депрессивных симптомов, тревоги, апатии, раздражительности, импульсивности, снижения контроля побуждений, нарушений поведения в обществе и субпсихотических феноменов. Распространенность синдрома ЛПН в исследованной когорте пациентов с МКС ($n=102$) составила 47%: 37% с «аффективным» и 10% с «импульсивным» вариантом нарушений. Проведённый клинико-психопатологический анализ, основанный на димENSIONАЛЬНОМ подходе, позволил выделить два

типологических варианта ЛПН: с преобладанием аффективных нарушений и с преобладанием импульсивности. Показана подавляющая распространённость симптомов аффективного ряда, что находит подтверждение в ранее опубликованных работах [Ebrahim I. et al., 2023; Ismail Z. et al., 2018; Lanctôt K.L. et al., 2017]: 79.2% пациентов с додементными когнитивными нарушениями и диагностированным ЛПН имели в клинической картине ведущий аффективный симптомокомплекс, при этом у большинства пациентов всей когорты (75.5%), даже в отсутствии синдрома ЛПН, отмечался хотя бы 1 симптом из данной подгруппы. Импульсивный вариант ЛПН встречался реже: у 20.8% пациентов с ЛПН, наиболее часто (57.4%) встречались симптомы, связанные с личностной нивелировкой, раздражительностью, снижением эмпатии.

Проведённый корреляционный анализ свидетельствует в пользу высокой степени согласованности между результатами традиционно применяемого опросника для оценки психопатологических симптомов (NPI-Q) и специально разработанного опросника на лёгкие поведенческие нарушения (МВІ-С).

Установлены ассоциации между выраженностью аффективных симптомов и низким уровнем физической активности у пациентов и критичностью в отношении психопатологических переживаний, в то время как для импульсивных нарушений были выявлены ассоциации с мужским полом, внебрачным семейным статусом и отдельным проживанием, травмами головы в анамнезе и избыточным потреблением алкоголя. В предыдущих исследованиях были обнаружены взаимосвязи между выраженностью ЛПН и такими факторами риска деменции, как снижение слуха (нескорректированное) и одиночество, что может свидетельствовать об общих патогенетических механизмах и тесных связях между симптомами в рамках ЛПН и свойственными для нейродегенеративных заболеваний паттернами образа жизни [Gosselin P. et al., 2023; Matsuoka T. et al., 2024]. Подчеркивается

роль воспаления и сердечно-сосудистых факторов в патогенезе ЛПН, поскольку в другом исследовании была обнаружена взаимосвязь между инсулин-независимым сахарным диабетом и распространенностью ЛПН среди пожилых людей с неизменным когнитивным статусом и МКС [Soo S.A. et al., 2021].

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЯГКИМ КОГНИТИВНЫМ СНИЖЕНИЕМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НАБЛЮДЕНИЯ

4.1 Характеристика материала и результаты динамического наблюдения

В целях оценки динамики когнитивного статуса пациентов с МКС проводилось динамическое обследование с периодичностью 1 раз в 6–12 мес. с выполнением ряда нейропсихологических и психометрических тестов (MMSE, MoCA, MBI-C, вербальная беглость). На каждом очередном визите проводилась комплексная клиническая оценка состояния пациентов согласно методике CDR с выставлением общего балла и суммированием баллов по всем доменам, а также проверка несоответствия критериям исключения.

В когорту наблюдения вошли все пациенты (n=102), завершившие обследование на этапах 1–4 (Рисунок 2.1). Преобладали женщины (n=85, 83.3%), люди с высшим образованием (n=74, 72.5%; среднее количество лет образования: 14.8 ± 1.8), средний возраст: 70.8 ± 7.8 лет. У 52 пациентов (51%) отмечался амнестический вариант синдрома МКС (аМКС) «гиппокампального» типа. У 47 пациентов (46%) в клинической картине наблюдалось сочетание когнитивных и некогнитивных нарушений в виде ЛПН.

Всего за время наблюдения удалось повторно оценить состояние 87 пациентов (85%), которые сформировали динамическую группу. Причинами исключения 15 пациентов служили: в 1 случае — развитие клинической депрессии, которая потребовала назначения курса купирующей ПФТ; в 1 случае — смерть вследствие соматических причин (декомпенсация ХСН, отёк лёгких); в 13 случаях — отказ пациентов или их родственников от продолжения участия в исследовании или невозможность очного обследования.

Таким образом, срок катамнеза в динамической группе из 87 чел. составил от 6 до 45 мес. (медиана 12 мес.; $Q1=6$; $Q3=15.5$). За время наблюдения у 22 пациентов с МКС развился синдром деменции: в 17 случаях был установлен диагноз деменции при болезни Альцгеймера с поздним началом (F00.1), в 3 случаях — деменции при болезни Альцгеймера с ранним началом (F00.0), а в 2 случаях — лобно-височной деменции (1 — поведенческий вариант, 1 — семантический вариант первично-прогрессирующей афазии). Все пациенты с МКС, у которых развился любой тип деменции, были объединены в одну группу. Сроки катамнеза в группе пациентов, у которых развилась деменция, были выше, различия были статистически значимыми (Рисунок 4.1). Среднее время до деменции составило 15.9 ± 9 мес., диапазон от 6 до 43 месяцев. При этом самый короткий период отмечался у пациентов с лобно-височной деменцией: 11.7 ± 4.6 мес., самый длительный — с болезнью Альцгеймера с поздним началом: 16.9 ± 9.8 мес.

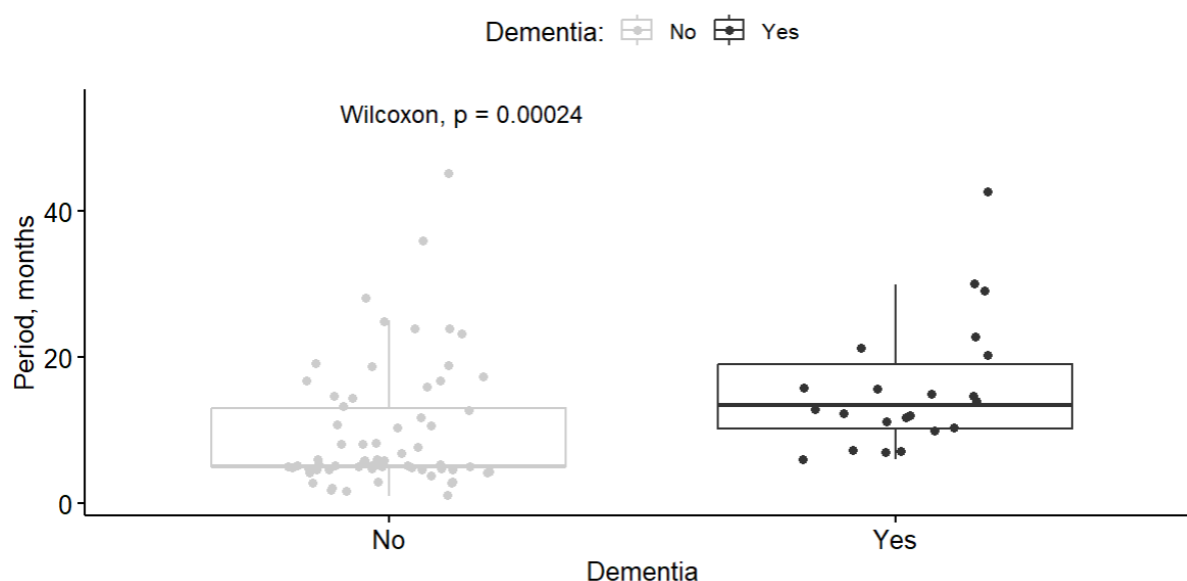


Рисунок 4.1 – График различий в сроках катамнеза между группами пациентов с МКС и деменцией

Случаев регресса когнитивных нарушений не отмечалось, однако часть пациентов с МКС (n=12) по результатам динамического наблюдения продемонстрировали нерезкое прогрессирование в пределах синдрома, не достигшего, тем не менее, по своей выраженности степени деменции. Под прогрессированием нарушений понималось клинически значимое отклонение по одной из шкал (MMSE, MoCA, CDR (SoB), MBI-C) в сравнении с исходным уровнем. Для выбора границы регистрации клинически значимого ухудшения проводился поиск пороговых значений в литературе, статистический расчет на материале выборки (значение нижнего квартиля среди пациентов с МКС, не достигших деменции), а также учитывалось экспертное мнение сотрудников геронтопсихиатрического отдела. На основании полученных

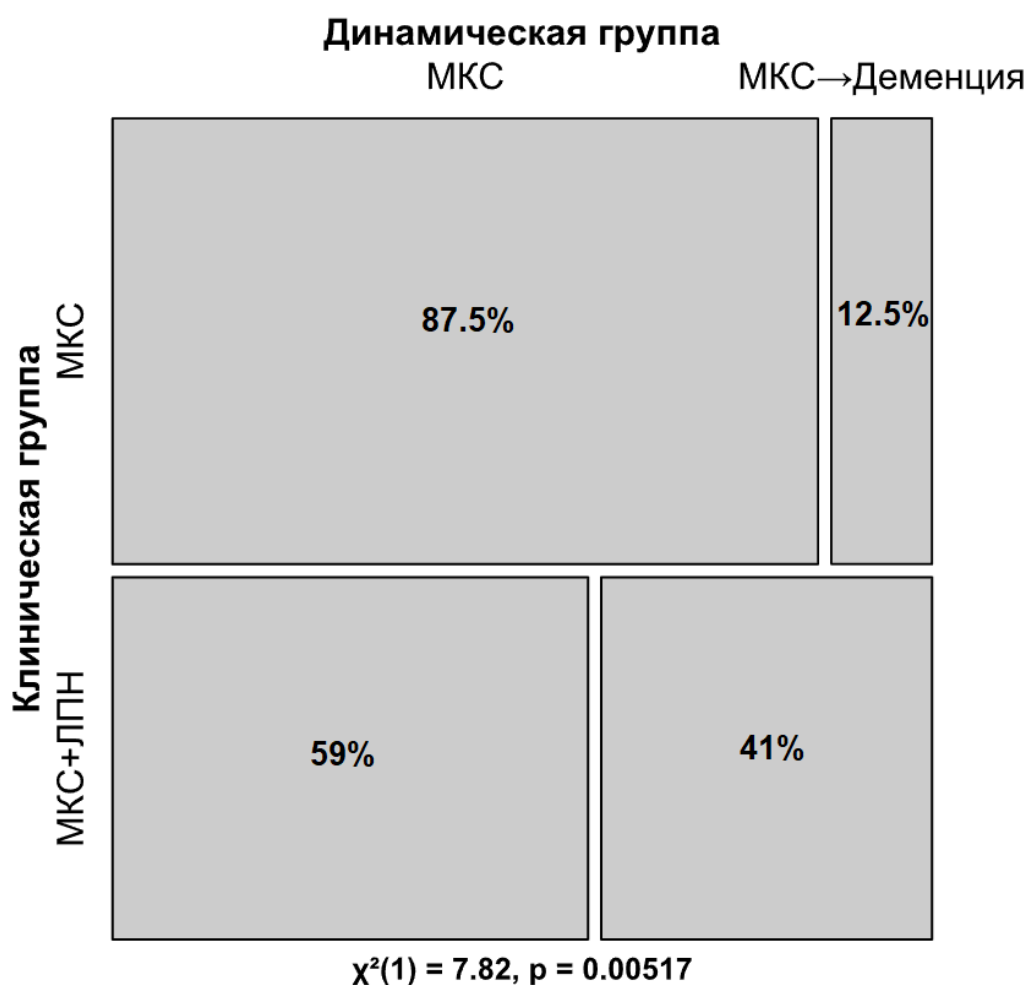


Рисунок 4.2 – Доли пациентов клинических групп, перешедших в деменцию и результат хи-квадрата Пирсона

сведений из указанных источников, ухудшение констатировалось, если разница в результатах тестирования (в худшую сторону) по шкале MMSE составляла 2 балла и более, по шкале MoCA — 3 балла и более, по шкале CDR (SoB) — 1 балл и более, по шкале MBI — 2 балла и более. Несмотря на это, сформированная группа отличалась высокой степенью разнообразия оценок как в динамике разных когнитивных шкал (пациент мог демонстрировать худший результат по MoCA, но лучший по MMSE), так и в разнонаправленности изменений когнитивного и поведенческого статуса (пациент мог улучшиться по результатам оценок MMSE или MoCA, но ухудшиться согласно оценке MBI-C, и наоборот). Изменения результатов оценки по опроснику MBI-C по сравнению с исходным уровнем представлены в виде схемы, где значения ниже нуля соотносятся с клиническим ухудшением в виде нарастания психопатологических симптомов (Рисунок 4.3). С учетом небольшого размера данной подгруппы и высокой гетерогенности в направлении динамики состояния, эти пациенты вошли в состав группы со

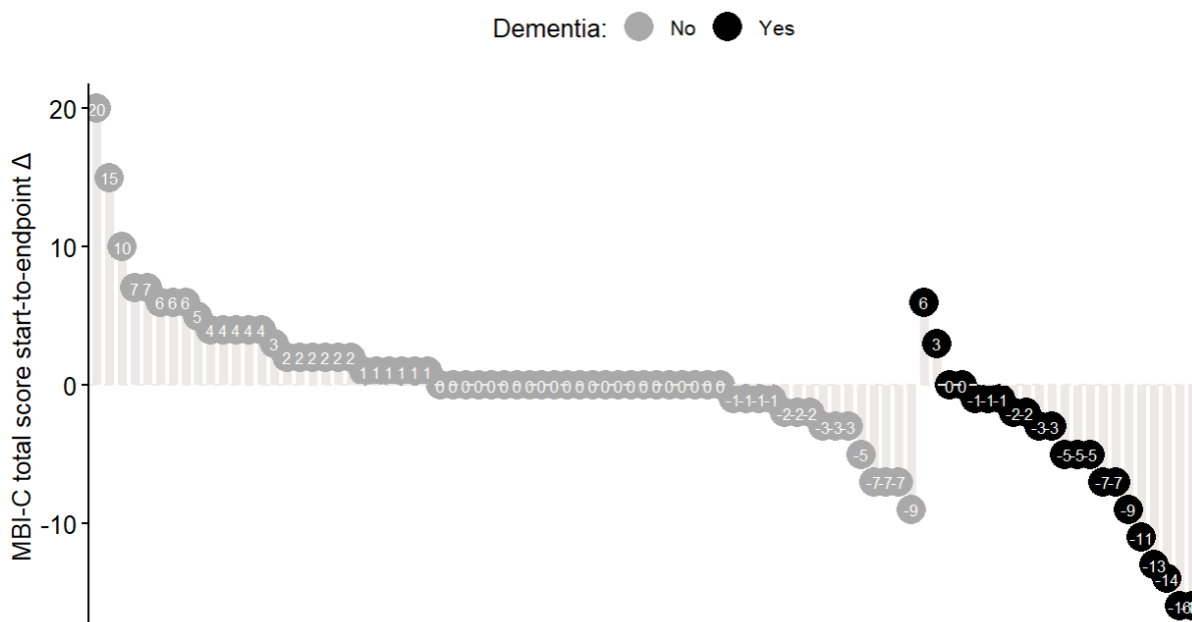


Рисунок 4.3 – Динамика результатов оценки поведенческих симптомов по опроснику MBI-C в группах пациентов с МКС (обозначены серым цветом) и тех, у кого развилась деменция (обозначены черным цветом). По оси Y представлена разница баллов (дельта) между исходной оценкой на старте исследования и в конце наблюдения. Показатели ниже нуля соответствуют клиническому ухудшению.

«стабильным» синдромом МКС.

Пациенты, которым по истечению срока наблюдения был установлен диагноз деменции, демонстрировали более выраженные когнитивные и психопатологические нарушения на этапе включения в исследование (Таблица 4.1). Эти пациенты изначально набирали меньше баллов по психометрическим и когнитивным шкалам (MMSE, MoCA, FCSRT-IR), имели более широкий диапазон клинических проявлений когнитивных нарушений по результатам оценки по CDR, а также демонстрировали более выраженные психопатологические нарушения по сравнению с теми, чье состояние осталось в пределах синдрома МКС.

Таблица 4.1 – Стартовые межгрупповые различия у пациентов с МКС и перешедших в деменцию по результатам катамнеза.

Параметр	МКС (n=65)	МКС→Деменция (n=22)	p
	Mean (SD), Median [IQR], n (%)		
CDR, сумма баллов	1.9 (0.7) 2.0 [1.5; 2.5]	2.6 (1.1) 2.5 [2.0; 3.0]	0.00211
MMSE, общий балл	27.0 (1.7) 27.0 [27.0; 28.0]	26.2 (2.0) 26.0 [26.0; 27.8]	0.0277
MoCA, общий балл	24.2 (2.9) 25.0 [23.0; 26.0]	21.5 (4.3) 22.0 [20.0; 24.8]	0.00258
FCSRT-IR, индекс подсказок	70.6 (21.2) 74.0 [62.0; 86.0]	57.0 (26.1) 50.5 [42.0; 82.8]	0.0419
Вариант МКС			
наМКС	33 (50.8%)	5 (22.8%)	0.0041
аМКС	32 (49.2%)	17 (77.2%)	
NPI, общий балл	4.6 (6.3) 2.0 [0.0; 6.0]	10.6 (13.2) 5.0 [3.0; 15.0]	0.0109
МБИ-С, общий балл	5.6 (6.3) 4.0 [0.0; 9.0]	12.8 (12.7) 7.5 [5.2; 15.5]	0.00244
Наличие ЛПН			
Нет	42 (64.6%)	6 (27.3%)	0.00517
Есть	23 (35.4%)	16 (72.7%)	
Тип ЛПН			
Аффективный	18 (27.7%)	8 (36.4%)	0.00528
Импульсивный	5 (7.7%)	7 (31.8%)	

Данные демонстрируют связь между психическим состоянием пациентов в начале исследования и развитием деменции по итогам динамического наблюдения (Рисунок 4.2). В частности, наблюдается статистически значимая связь между наличием ЛПН при включении в исследование и последующей конверсией в деменцию: среди пациентов без ЛПН только у 12.5% развилась деменция, а среди пациентов с сочетанием ЛПН и МКС деменция по результатам наблюдения зафиксирована у 41.03% (в 3.3 раза чаще). Таким образом, клинические группы пациентов статистически значимо отличались по частоте развития деменции ($\chi^2(1)=7.8191$, $p=0.00517$).

Для анализа различий в оценках когнитивного статуса и выраженности поведенческих и психопатологических симптомов на старте и в динамике использовался критерий Вилкоксона для парных сравнений (связанных, зависимых выборок). Пациенты с синдромом МКС не имели значимых различий в динамике по сравнению с изначальным уровнем по баллам MMSE, MoCA, MBI-C, а также результатам теста на вербальную беглость (Рисунки 4.4–4.8). В то же время, у пациентов с развившейся деменцией, ожидаемо, оценка в динамике оказалось достоверно ниже исходной согласно баллам по когнитивным тестам MMSE, MoCA, MBI-C, но они также не имели значимых различий по результатам теста на вербальную беглость. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что в случае деменции происходит ухудшение не только (и не столько) когнитивного статуса пациентов, но и психического статуса, появляются и утяжеляются психопатологические нарушения.

Несмотря на то, что пациенты с ЛПН на старте исследования демонстрировали несколько более низкие значения когнитивных показателей по сравнению с группой без ЛПН, статистический анализ показал, что наличие поведенческих нарушений оказывало независимое влияние на трансформацию мягкого когнитивного снижения в деменцию у пациентов, вне зависимости от уровня их когнитивного функционирования на момент включения в исследование и продолжительности катамнестического

наблюдения.

В частности, выделенные типологические формы ЛПН, характеризующиеся как снижением контроля побуждений, так и преимущественно аффективными симптомами, демонстрировали достоверно более высокий риск прогрессирования, тогда как у пациентов без ЛПН даже при сопоставимом уровне когнитивного дефицита в исходной точке риск перехода в деменцию был значительно ниже. Таким образом, именно наличие ЛПН, а не только исходный когнитивный статус или длительность наблюдения, выступало значимым прогностическим фактором.

Эти данные согласуются с рядом работ, в которых подчёркивается роль ЛПН как предиктора нейродегенерации [Ismail Z. et al., 2018; Taragano F.E. et al., 2009]. Полученные результаты подтверждают, что ЛПН необходимо рассматривать не как эпифеномен старения, а как самостоятельный ранний маркер нейродегенеративного процесса мозга с высокой прогностической значимостью.

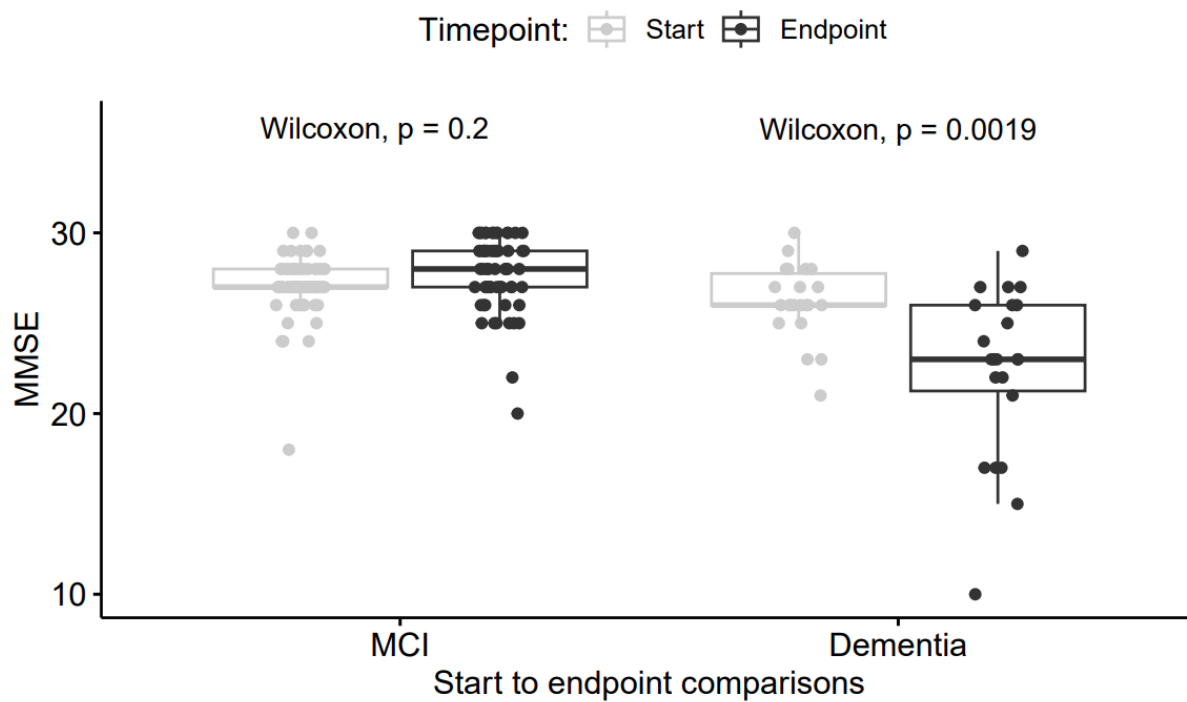


Рисунок 4.4 – Оценка различий в баллах по шкале MMSE на старте исследования (Start) и в динамике (Endpoint). Применялся критерий Вилкоксона для парных сравнений.

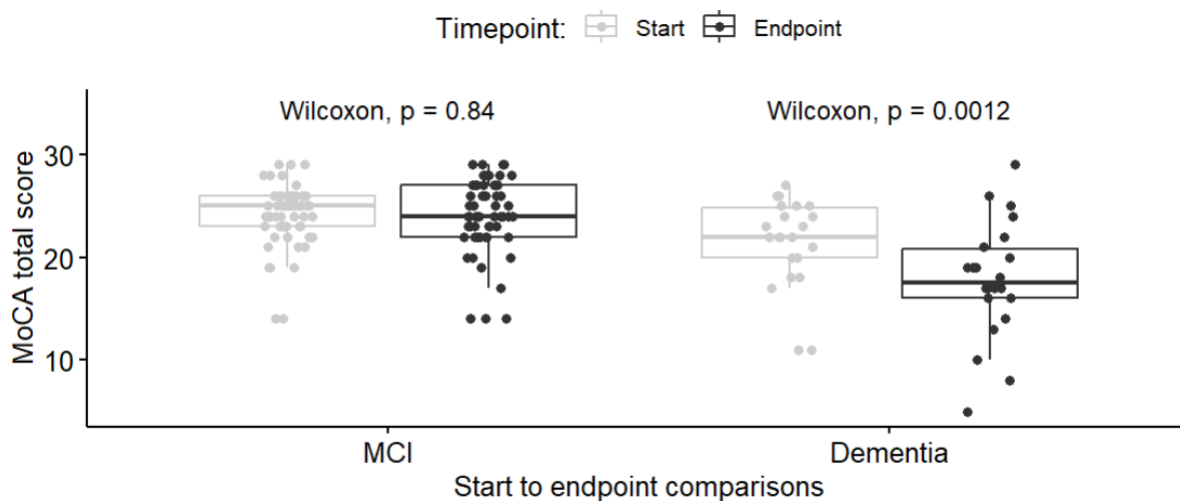


Рисунок 4.5 – Оценка различий в баллах по шкале MoCA на старте исследования (Start) и в динамике (Endpoint). Применялся критерий Вилкоксона для парных сравнений.

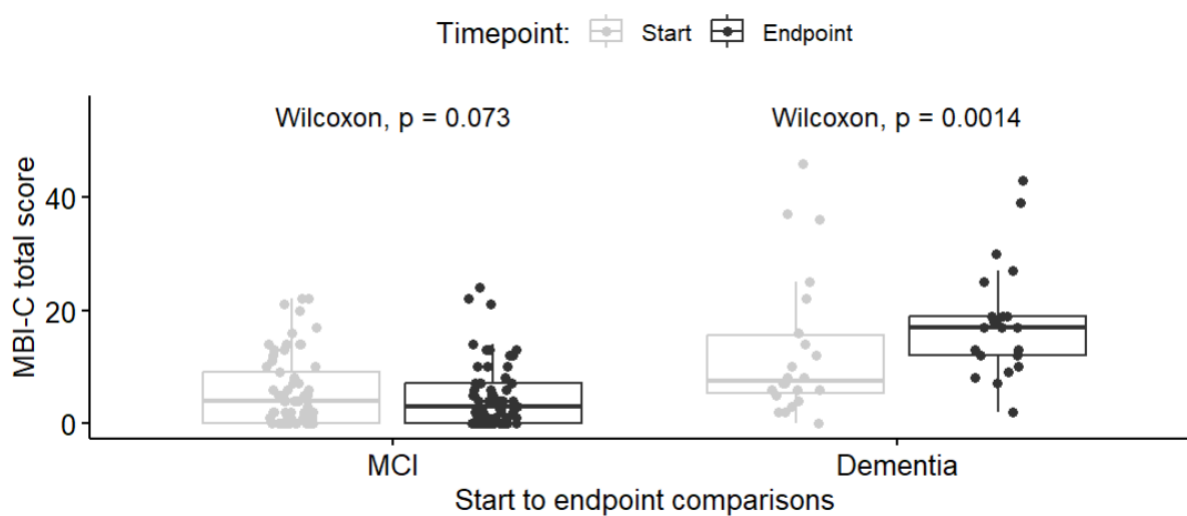


Рисунок 4.6 – Оценка различий в общем балле по опроснику MBI-C на старте исследования (Start) и в динамике (Endpoint). Применялся критерий Вилкоксона для парных сравнений.

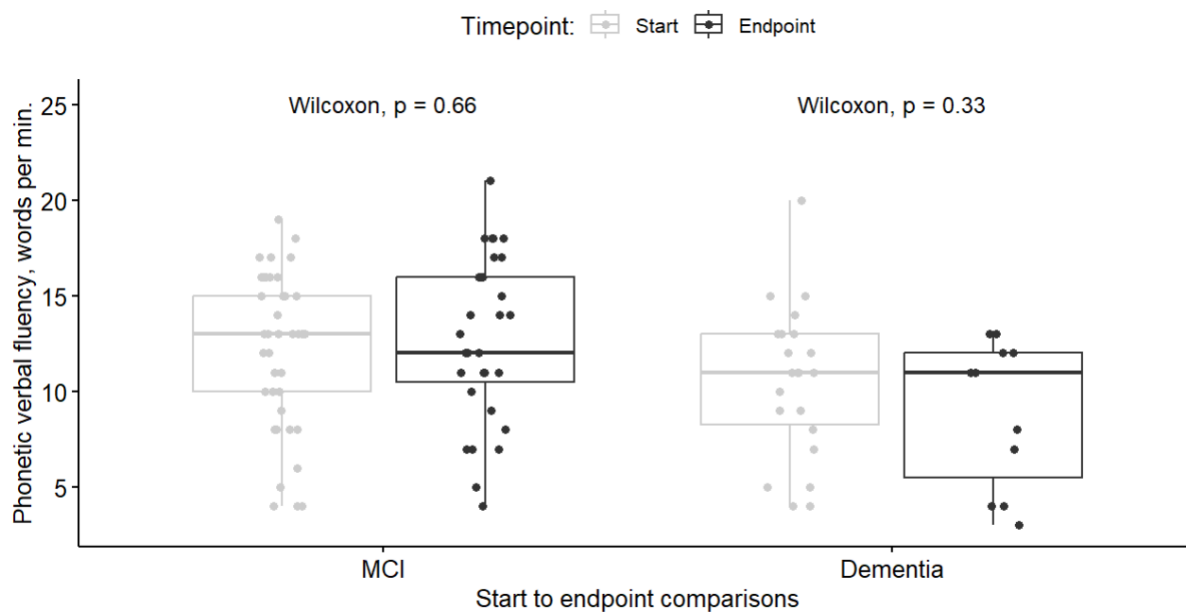


Рисунок 4.7 – Оценка различий в результате теста на фонематическую вербальную беглость на старте исследования (Start) и в динамике (Endpoint). Применялся критерий Вилкоксона для парных сравнений.

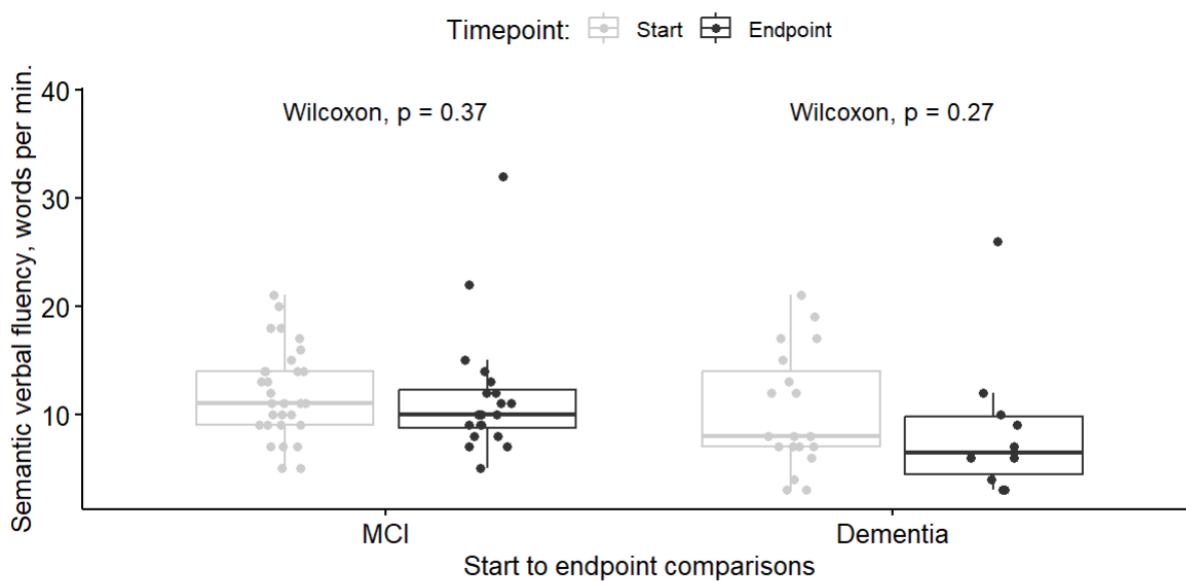


Рисунок 4.8 – Оценка различий в результате теста на семантическую вербальную беглость на старте исследования (Start) и в динамике (Endpoint). Применялся критерий Вилкоксона для парных сравнений.

4.2 Анализ факторов риска развития деменции

Было проанализировано влияние ряда демографических и клинических параметров, а также выделенных факторов риска на развитие деменции у пациентов с МКС. Немодифицируемые факторы (пол, возраст и наследственная отягощенность деменцией) представлены в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Немодифицируемые факторы риска в группах пациентов с МКС и перешедших в деменцию

Параметр	МКС (n=65)	МКС→Деменция (n=22)	p
	Mean (SD), Median [IQR], n (%)		
Возраст	70.6 (8.02)	71.0 (7.62)	0.525
	70.0 [51.0, 90.0]	72.0 [50.0, 84.0]	
Пол			
Женский	52 (80.0%)	19 (86.4%)	0.728
Мужской	13 (20.0%)	3 (13.6%)	
Наследственность			
Не отягощена	30 (46.2%)	10 (45.5%)	0.689
1 родственник I степ.	26 (40.0%)	8 (36.4%)	
2 и более родственников	7 (10.8%)	4 (18.2%)	

Пациенты, у которых развилась деменция, значимо не отличались по возрасту, полу и наличию наследственной отягощенности.

Среди потенциально модифицируемых факторов риска были выделены болезнь-ассоциированные (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, травмы головы, сахарный диабет 2 типа, тугоухость, избыточный вес и ожирение, перенесенная коронавирусная инфекция — представлены в Таблице 4.3) и пациент-ассоциированные, связанные с образом жизни (образование менее 12 лет, курение, употребление алкоголя, низкий уровень физической активности, социальная изоляция и одиночество — представлены в Таблице 4.4). Дополнительно были проанализированы клинические варианты синдрома МКС (амнестический, неамнестический) и синдрома ЛПН (аффективный, импульсивный с нарушением самоконтроля).

Таблица 4.3 – Потенциально модифицируемые (болезнь-ассоциированные) факторы риска в группах пациентов с МКС и тех, у кого развилась деменция

Параметр	МКС (n=65)	МКС→Деменция (n=22)	р
	N (%)		
Артериальная гипертензия			
Нет	18 (27.7%)	8 (36.4%)	0.618
Есть	47 (72.3%)	14 (63.6%)	
Ишемическая болезнь сердца			
Нет	35 (53.8%)	13 (59.1%)	0.857
Есть	30 (46.2%)	9 (40.9%)	
Травма головы			
Нет	58 (89.2%)	21 (95.5%)	0.655
Есть	7 (10.8%)	1 (4.5%)	
Сахарный диабет 2 типа			
Нет	60 (92.3%)	20 (90.9%)	1
Есть	5 (7.7%)	2 (9.1%)	
Тугоухость			
Нет	57 (87.7%)	17 (77.3%)	0.401
Есть	8 (12.3%)	5 (22.7%)	
Избыточный вес, ожирение			
Нет	56 (86.2%)	21 (95.5%)	0.426
Есть	9 (13.8%)	1 (4.5%)	
Covid-19			
Нет	51 (78.5%)	18 (81.8%)	0.975
Есть	14 (21.5%)	4 (18.2%)	

Таблица 4.4 – Потенциально модифицируемые (пациент-ассоциированные) факторы риска в группах пациентов с МКС и тех, у кого развилась деменция

Параметр	МКС (n=65)	МКС→Деменция (n=22)	р
	N (%)		
Образование <12 лет			
Нет	61 (93.8%)	21 (95.5%)	1
Есть	4 (6.2%)	1 (4.5%)	
Курение			
Нет	55 (84.6%)	19 (86.4%)	1
Есть	10 (15.4%)	3 (13.6%)	
Употребление алкоголя			
Нет	64 (98.5%)	19 (86.4%)	0.0796
Есть	1 (1.5%)	3 (13.6%)	
Низкий уровень физической активности			
Нет	56 (86.2%)	14 (63.6%)	0.0464
Есть	9 (13.8%)	8 (36.4%)	
Одиночество			
Нет	59 (90.8%)	19 (86.4%)	0.856
Есть	6 (9.2%)	3 (13.6%)	

Среди случаев с прогрессированием МКС в деменцию значимым фактором риска оказалось снижение уровня физической активности, определяемое как отсутствие целенаправленных физических нагрузок либо занятия реже 1 раза в неделю, различия по сравнению с пациентами с МКС были статистически достоверными.

Для наглядности сведения о распространённости факторов риска в динамической группе пациентов представлены в виде графиков (Рисунок 4.9). Артериальная гипертензия наблюдалась у подавляющего большинства пациентов. Как видно из графиков, несколько факторов риска не превышали порог распространённости в 10%, среди них: травмы головы, сахарный диабет 2 типа, низкий уровень формального образования, употребление алкоголя. Ряд факторов риска наблюдались у менее чем 20%: снижение остроты слуха, курение, избыточная масса тела и ожирение. Указанные особенности распространённости затрудняют оценку их влияния и требуют более детального подхода к анализу.

4.3 Моделирование предикторов и сроков наступления деменции, анализ выживаемости

Для поиска ассоциаций факторов риска и ряда клинических параметров проводился регрессионный анализ с построением логистических моделей со смешанными эффектами, а также двухфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. С целью выявления предикторов наступления деменции у пациентов с МКС с учетом временного фактора проводился регрессионный анализ с применением методов Кокса и Вейбулла, строились кривые выживаемости по методу Каплана-Майера.

Прежде всего была проведёна оценка зависимости динамики когнитивного статуса от наличия синдрома ЛПН на старте исследования, поскольку группа пациентов с МКС и ЛПН исходно отличалась более низкими когнитивными показателями. Схематически это представлено на

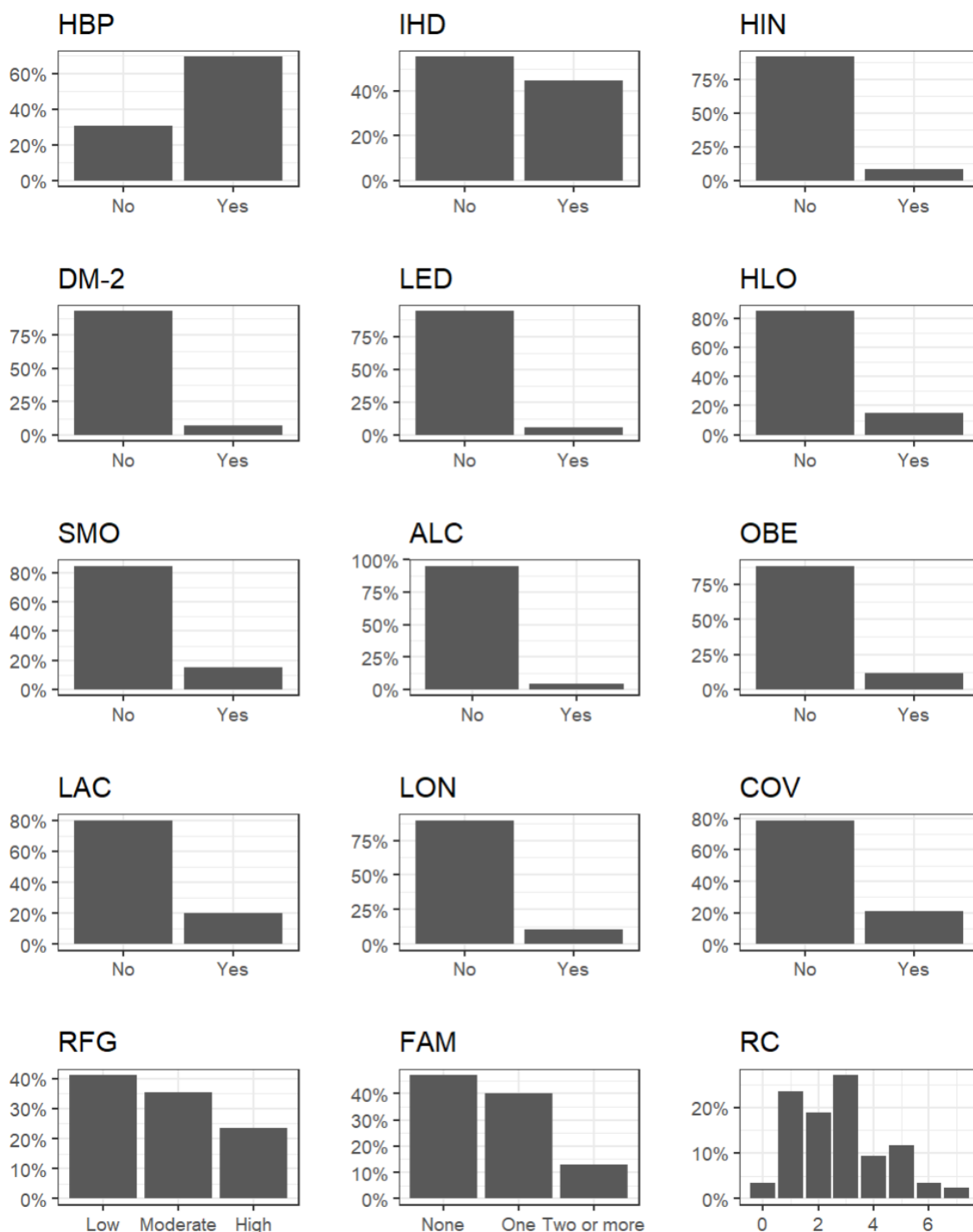


Рисунок 4.9 – Распределение факторов риска в динамической группе пациентов. HBP - артериальная гипертензия; IHD – ишемическая болезнь сердца; HIN – травмы головы; DM-2 – сахарный диабет 2 типа; LED – образование менее 12 лет; HLO – тугоухость; SMO – курение; ALC – употребление алкоголя; OBE – избыточный вес и ожирение; LAC – низкий уровень физической активности; LON – социальная изоляция и одиночество; COV – перенесенная коронавирусная инфекция; RFG – группировочная переменная по накопленным факторам риска; FAM – наследственная отягощенность деменцией; RC – общее число факторов риска у пациента.

Рисунке 4.10. Из графиков видно, что медианы значений МоСА у пациентов без ЛПН существенно не изменились со временем (на старте: 24.8 ± 1.6 ; в динамике: 24.8 ± 2.8), в то время как у пациентов с ЛПН произошла более заметная отрицательная динамика когнитивного статуса при повторном обследовании (на старте: 22.9 ± 3.6 ; в динамике: 20.9 ± 5.3). Результаты дисперсионного анализа с учетом сроков наблюдения свидетельствуют о том, что именно наличие синдрома ЛПН статистически значимо связано с динамикой балла МоСА ($F=28.6$, $p<0.001$, $ges=0.15$), а не время наблюдения само по себе, так как оно не было ассоциировано ни с динамикой балла МоСА ($F=3.8$, $p>0.05$, $ges=0.02$), ни с поведенческим статусом ($F=3.2$, $p>0.05$, $ges=0.02$). Это может означать то, что у пациентов в данной когорте существует тесная связь динамики когнитивного статуса с психопатологическими симптомами, тогда как срок наблюдения сам по себе не оказывал существенного влияния на изменение когнитивных показателей.

Далее была проведена оценка влияния факторов риска на развитие

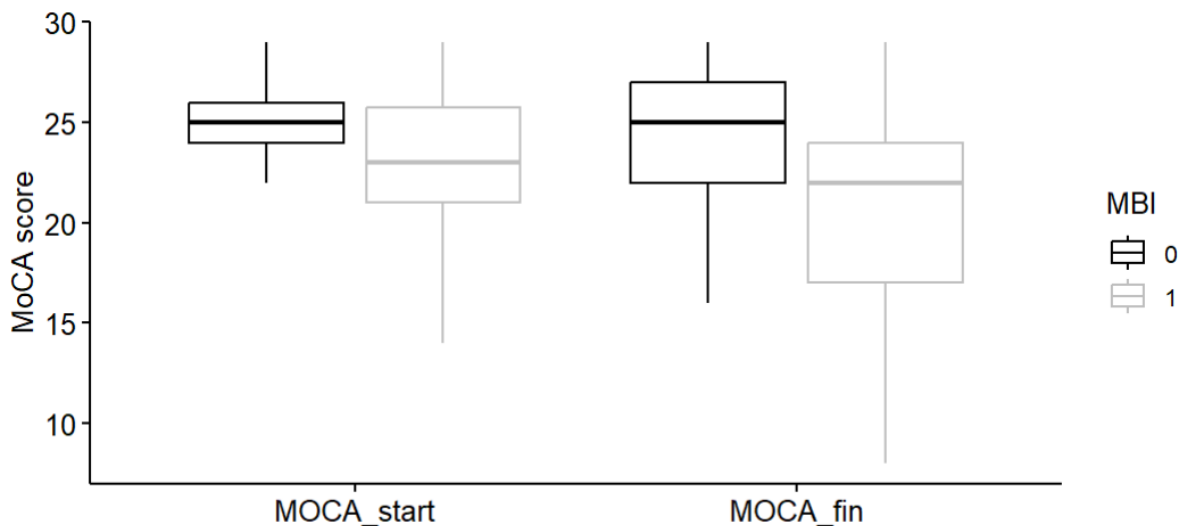


Рисунок 4.10 – Зависимость динамики балла теста МоСА по группам пациентов с МКС и ЛПН. По оси Y – общий балл МоСА, слева представлены диаграммы размаха для исходных значений МоСА, справа – в динамике. Черным цветом обозначены пациенты с МКС, серым – пациенты с ЛПН.

деменции у пациентов с МКС на основании результатов регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (Таблица 4.5). Из них следует, что большая часть выделяемых факторов риска оказывают значимое влияние на развитие деменции у пациентов с МКС, направление влияния

Таблица 4.5 – Результат модели пропорциональных рисков Кокса

coxph(formula = Surv(PERIOD, CONVERTER) ~ HBP + IHD + HIN + DM2 + LED + HLO + SMO + ALC + OBE + LAC + LON + PSY + COV + FAM + AGE_start + SEX + EDU_years, data = data_cox)						
n= 87, number of events= 22						
	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
HBP	-3.385e+00	3.387e-02	5.608e-01	-6.036	1.58e-09	***
IHD	1.631e+00	5.110e+00	5.207e-01	3.133	0.00173	**
HIN	-1.328e+01	1.710e-06	7.016e+03	-0.002	0.99849	
DM2	2.639e+00	1.399e+01	8.415e-01	3.136	0.00171	**
LED	6.213e+00	4.993e+02	1.096e+00	5.670	1.43e-08	***
HLO	3.137e+00	2.304e+01	6.394e-01	4.907	9.27e-07	***
SMO	-5.888e-02	9.428e-01	9.410e-01	-0.063	0.95011	
ALC	7.397e+00	1.631e+03	1.065e+00	6.943	3.84e-12	***
OBE	-2.278e+00	1.025e-01	1.096e+00	-2.078	0.03771	*
LAC	4.507e+00	9.064e+01	5.239e-01	8.603	<2e-16	***
LON	-2.028e+00	1.316e-01	6.807e-01	-2.979	0.00289	**
PSY	2.542e+00	1.270e+01	5.982e-01	4.249	2.15e-05	***
COV	-4.701e+00	9.083e-03	8.305e-01	-5.661	1.51e-08	***
FAM	-1.207e+00	2.992e-01	4.217e-01	-2.862	0.00422	**
AGE_start	-2.204e-01	8.022e-01	3.324e-02	-6.629	3.38e-11	***
SEX	1.248e+00	3.482e+00	8.081e-01	1.544	0.12260	
EDU_years	1.424e+00	4.154e+00	1.992e-01	7.151	8.63e-13	***
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1						
Прим.: coef – логарифм отношения рисков (Hazard Ratio, HR); exp(coef) – отношение рисков (HR); se(coef) – доверительный интервал для HR; z – Z-статистика; Pr(> z) – p-величина; HBP - артериальная гипертензия; IHD – ишемическая болезнь сердца; HIN – травмы головы; DM-2 – сахарный диабет 2 типа; LED – образование менее 12 лет; HLO – тугоухость; SMO – курение; ALC – употребление алкоголя; OBE – избыточный вес и ожирение; LAC – низкий уровень физической активности; LON – социальная изоляция и одиночество; PSY – жалобы пациента на психические нарушения; COV – перенесенная коронавирусная инфекция; FAM – наследственная отягощенность деменцией; AGE_start – возраст; SEX – пол (мужской); EDU_years – образование в годах.						

соответствует знаку коэффициента: положительный соответствует увеличению риска наступления события. Так, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, низкий уровень образования, снижение слуха, употребление алкоголя, низкий уровень физической активности и поведенческие симптомы значительно повышают риск деменции в модели. Такие факторы, как артериальная гипертензия, ожирение, социальная изоляция, коронавирусная инфекция и отягощенная наследственность увеличивали период до наступления деменции в модели, что может быть связано с эффектом высокой базы от изначального уровня когнитивного функционирования.

В силу ряда ограничений: малый размер выборки и относительно небольшое количество случаев деменции, а также неудовлетворение критерию пропорциональности для некоторых факторов риска (путём анализа остатков Шёнфельда — Schoenfeld residuals), клиническая интерпретация полученной модели может быть неточной. Для преодоления этих ограничений был применен подход, заключающийся в построении модели выживаемости Вейбулла, поскольку распределение данных полученной выборки допускает достаточно точную аппроксимацию (при сравнении кривых выживаемости с вейбулловским распределением, Рисунок 4.11).

После исключения мультиколлинеарных и статистически незначимых факторов из модели было показано, что общий балл MoCA, а также принадлежность к тому или иному типу синдрома ЛПН обладали достоверной предиктивной способностью в отношении срока до деменции. Сама модель значительно лучше объясняла вариативность срока до деменции по сравнению с моделью только с константой ($\chi^2 = 24.31$, $df = 3$, $p < 0.001$). Было продемонстрировано, что более высокий исходный балл по шкале MoCA был ассоциирован с более длительным сроком до деменции (коэффициент=0.0592, $SE=0.0178$, $z=3.33$, $p=0.00086$), а принадлежность к

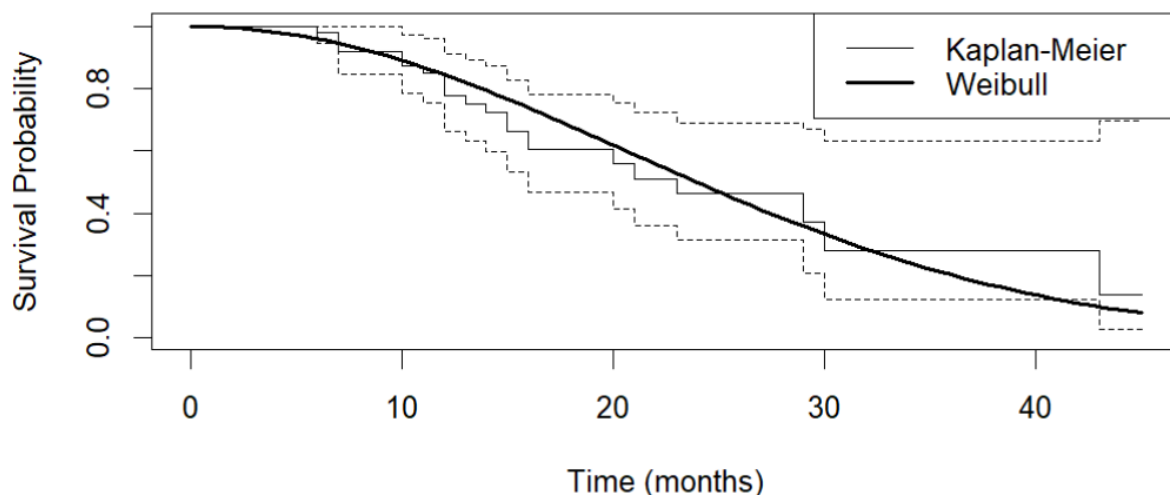


Рисунок 4.11 – Соотношение кривой выживаемости Каплана-Майера и распределения Вейбулла

любому из типов синдрома ЛПН было ассоциировано с более коротким периодом до наступления деменции (аффективный тип: коэффициент $=-0.5378$, $SE=0.1839$, $z=-2.92$, $p=0.00346$; импульсивный тип: коэффициент $=-0.7897$, $SE=0.1928$, $z=-4.10$, $p=0.0004$). По каждому предиктору для облегчения клинической интерпретации модели были рассчитаны значения отношения рисков (Hazard Ratio, HR) и отношения ожидаемого времени до наступления события (Expected Time Ratios, ETR), которые представлены на Рисунке 4.12.

Таким образом, принадлежность к аффективному типу ЛПН на старте

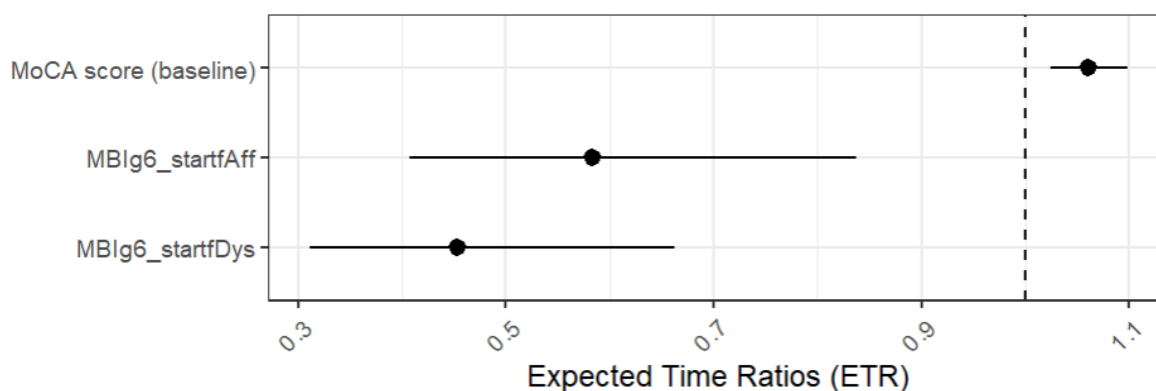


Рисунок 4.12 – Отношения ожидаемого времени до наступления деменции (ETR) для предикторов: исходного балла MoCA, аффективного типа ЛПН (MBIg6_startfAff) и импульсивного типа ЛПН (MBIg6_startfDys).

исследования повышала риск деменции в 5.6 раза ($HR=5.601$), а также значительно снижала период времени до деменции на 41% ($ETR=0.587$, 95%ДИ: 0.41–0.84). Схожее взаимодействие с исходом продемонстрировала и группа ЛПН с нарушением самоконтроля, повысив риск деменции почти в 6 раз ($HR=5.901$) и сократив период до наступления деменции на 54% ($ETR=0.458$, 95%ДИ: 0.32–0.66). В свою очередь более высокий общий балл по шкале MoCA на старте исследования снижал риск наступления деменции ($HR=0.844$) и увеличивал время до наступления деменции на 6% ($ETR=1.06$, 95%ДИ: 1.02–1.10).

С целью проверки точности классификации модели и стабильности предсказания исхода на основании выделенных предикторов была проведена кросс-валидация на всем датасете (10-folds). Применялась методика расчёта площади под кривой (Area Under Curve, AUC) в нескольких моментах времени (time-dependant AUC), после чего была построена усреднённая кривая по всем моментам времени для каждой итерации (fold), которая представлена на Рисунке 4.13. Средняя AUC составила 0.857, что означает, что в среднем модель правильно ранжирует пары пациентов (один из которых с более ранним наступлением деменции, чем другой) в 85.7% случаев, что указывает на умеренную дискриминационную способность модели.

Для оценки группового прогноза и интерпретации регрессионной модели были рассчитаны доверительные интервалы для основных клинических групп пациентов (Таблица 4.6).

Расчет индивидуального прогноза на основании ряда известных демографических и клинических параметров в силу малого размера выборки и, соответственно, малой мощности модели может оказаться

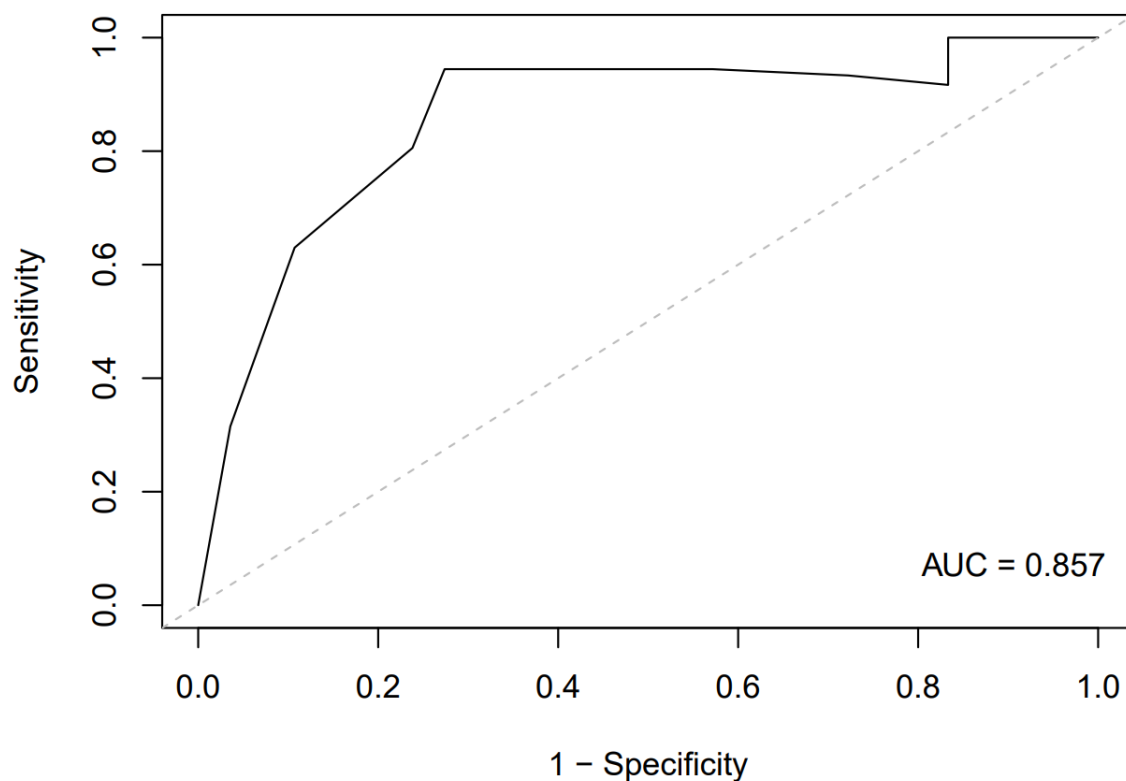


Рисунок 4.13 – Усредненная площадь под кривой (Area Under Curve, AUC) после кросс-валидации полученной модели (10-folds)

Таблица 4.6 – Значения групповых прогнозов и доверительных интервалов для регрессионной модели

Исходная группа	Среднее прогнозируемое время (мес.)	95% ДИ (мес.)
МКС без ЛПН	36.0	23.3 – 47.6
МКС с ЛПН	18.1	8.4 – 29.2
MoCA \geq 24	33.1	14.6 – 47.4
MoCA $<$ 24	20.1	9.43 – 36.9

неточным. Формула для расчета линейного предиктора приводится ниже в целях ознакомления с примером вычисления ожидаемого периода до наступления деменции:

$$LP = \beta_0 + \beta_1 \cdot Sex + \beta_2 \cdot Edu + \beta_3 \cdot Age + \beta_4 \cdot Ill + \beta_5 \cdot MoCA + \beta_6 \cdot MMSE + \beta_7 \cdot NPI + \beta_8 \cdot MBI_{Aff} + \beta_9 \cdot MBI_{Dys},$$

где:

LP — линейный предиктор;

β_{0-9} — коэффициент;

Sex — пол (мужской – 1, женский – 0);

Edu — образование (в годах);

Age — возраст (в годах);

Ill — длительность заболевания (в годах);

$MoCA$ — общий балл по Монреальской шкале когнитивной оценки;

$MMSE$ — общий балл по Краткой шкале оценки психического статуса;

NPI — общий балл по опроснику NPI-Q;

MBI_{Aff} — принадлежность к аффективному типу ЛПН (1 – да, 0 – нет);

MBI_{Dys} — принадлежность к импульсивному типу ЛПН (1 – да, 0 – нет).

Коэффициенты модели:

$$\beta_0 = 1.203500$$

$$\beta_1 = -0.230065$$

$$\beta_2 = -0.019318$$

$$\beta_3 = 0.013232$$

$$\beta_4 = -0.000721$$

$$\beta_5 = 0.062569$$

$$\beta_6 = 0.015415$$

$$\beta_7 = -0.012569$$

$$\beta_8 = -0.609011$$

$$\beta_9 = -0.593492$$

Рассчитаем примерный срок до наступления деменции для вымышленного пациента на основании полученных коэффициентов (мужчина с синдромом МКС и ЛПН аффективного типа, 12 лет образования, 70 лет, болеет в течение 5 лет, при тестировании по MoCA набирает 25 баллов, по MMSE 28 баллов, по NPI-Q 10 баллов):

$$LP = 1.203500 + (-0.230065) \cdot 1 + (-0.019318) \cdot 12 + 0.013232 \cdot 70 \\ + (-0.000721) \cdot 5 + 0.062569 \cdot 25 + 0.015415 \cdot 28 \\ + (-0.012569) \cdot 10 + (-0.609011) \cdot 1 + (-0.593492) \cdot 0$$

$$LP = 1.203500 - 0.230065 - 0.231816 + 0.926240 - 0.003605 + 1.564225 \\ + 0.431620 - 0.125690 - 0.609011$$

$$LP = 2.925398$$

Ожидаемое время до развития деменции (в месяцах) рассчитывается как экспонента от линейного предиктора. Таким образом, расчёт срока до наступления деменции для примера с заданными параметрами составил:

$$\text{Ожидаемый период} = \exp(LP) = \exp(2.925398) \approx 18,63 \text{ месяца}$$

Для определения влияния отдельных факторов риска на выживаемость без деменции были построены кривые Каплана-Майера для каждого набора бинарных переменных. Графики представлены на Рисунках 4.14–4.17. Тем не менее, в силу уже упомянутых ограничений по размеру выборки и количеству исходов, значимые различия по влиянию на исход продемонстрировали лишь артериальная гипертензия ($p=0.044$) и синдром ЛПН, как сам по себе ($p=0.011$), так и его типы (0.00074).

Полученные результаты динамического наблюдения за пациентами с МКС демонстрируют значимую роль ЛПН в ускорении прогрессирования когнитивного дефицита и переходе в деменцию. Установлено, что наличие ЛПН у пациентов с МКС ассоциировано с трёхкратным повышением риска развития деменции (41% против 12.5% в группе без ЛПН, $p=0.00517$), что согласуется с данными международных исследований, подчёркивающих прогностическую значимость некогнитивных симптомов как маркеров нейродегенерации [Ismail Z. et al., 2018; Taragano F.E. et al., 2009; Matsuoka T., Ismail Z., Narumoto J., 2019]. Среднее время до деменции в группе с ЛПН

составило 15.9 ± 9 месяцев, при этом наиболее быстрая конверсия наблюдалась при лобно-височной деменции (11.7 ± 4.6 месяцев), что говорит о различных патогенетических механизмах, лежащих в основе разных форм нейродегенеративных заболеваний.

Выделенные типологические варианты ЛПН — аффективный и импульсивный — продемонстрировали различную прогностическую значимость. Импульсивный тип, характеризующийся снижением контроля побуждений и личностной нивелировкой, ассоциирован с наибольшим риском деменции ($HR=5.901$, $p=0.0004$), сокращая период до деменции на 55%. Аффективный вариант, несмотря на высокую распространённость (79.2% пациентов с ЛПН), имел несколько меньший, но статистически значимый риск ($HR=5.601$, $p=0.00346$). Эти данные коррелируют с выводами [Liew T.M., 2019], показавшего, что аффективные симптомы и импульсивность оказывают неравное влияние на траекторию когнитивного снижения.

Анализ динамики когнитивных функций выявил, что изначальные показатели по шкале MoCA (<24 баллов) и наличие амнестического синдрома гиппокампального типа в рамках МКС (77.2% среди пациентов, у которых развилась деменция, $p=0.0041$) являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода. Это согласуется с данными о том, что амнестический МКС с нарушением функций кодирования информации рассматривается как продромальная стадия болезни Альцгеймера [Sarazin M. et al., 2007]. При этом комбинация когнитивного дефицита с поведенческими нарушениями усиливает прогностическую точность моделей, что подчёркивает необходимость комплексной оценки обоих доменов.

Среди модифицируемых факторов риска выделен низкий уровень физической активности (36.4% в группе деменции против 13.8% в стабильной группе, $p=0.0464$), что соответствует данным исследований, связывающих гиподинамию с ускоренной атрофией гиппокампа и снижением когнитивного резерва [Zhao C. et al., 2018; Machida M. et al., 2022]. Неожиданным

результатом стало отсутствие значимой связи других факторов риска с исходом, что, вероятно, обусловлено малым размером выборки.

Таким образом, результаты, полученные в данном разделе, подтверждают исследовательскую гипотезу в той части, что лёгкие поведенческие нарушения у пациентов с МКС служат независимым предиктором деменции, модулируя скорость когнитивного снижения в зависимости от профиля психопатологических нарушений. Выявленная гетерогенность ЛПН требует дифференцированного подхода к стратификации риска и разработке персонализированных профилактических стратегий. Полученные данные подчёркивают необходимость включения оценки ЛПН в клинические алгоритмы ведения пациентов с додементными когнитивными расстройствами.

Практическая значимость полученных результатов заключается в создании доказательных моделей прогнозирования, сочетающих клинико-психопатологические, когнитивные и социо-демографические параметры. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию предложенных алгоритмов в более многочисленных независимых когортах и оценку эффективности ранних вмешательств, нацеленных на коррекцию выявленных факторов риска.

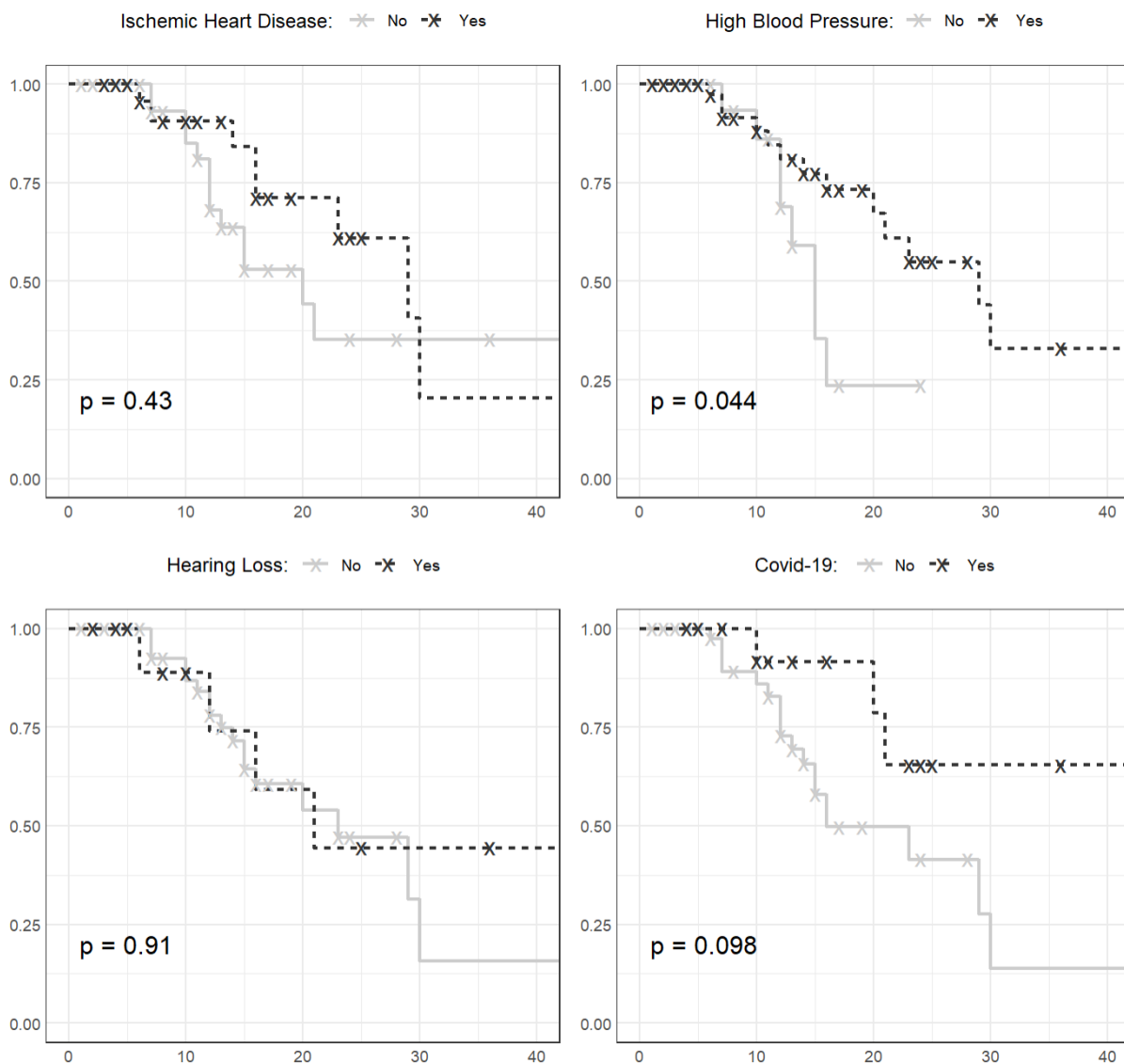


Рисунок 4.14 – Кривые выживаемости Каплана-Майера для потенциально модифицируемых (болезнь-ассоциированных) факторов риска

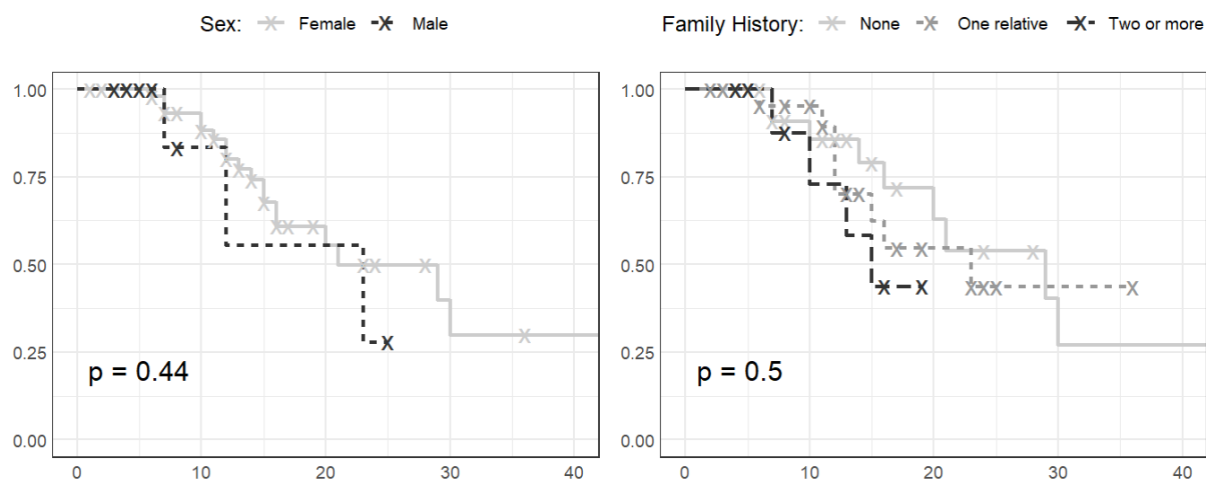


Рисунок 4.15 – Кривые выживаемости Каплана-Майера для немодифицируемых факторов риска

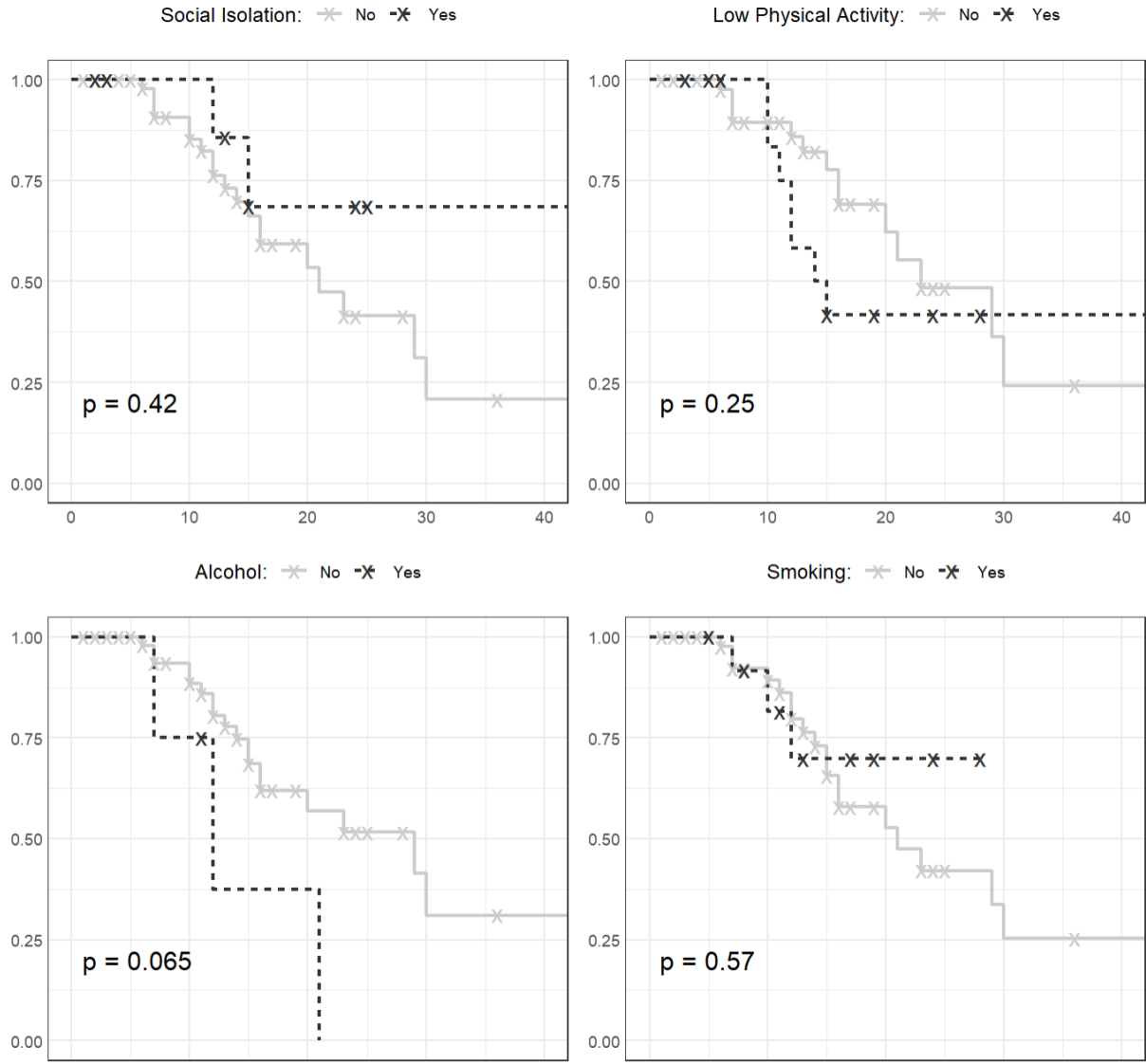


Рисунок 4.16 – Кривые выживаемости Каплана-Майера для потенциально модифицируемых (пациент-ассоциированных) факторов риска

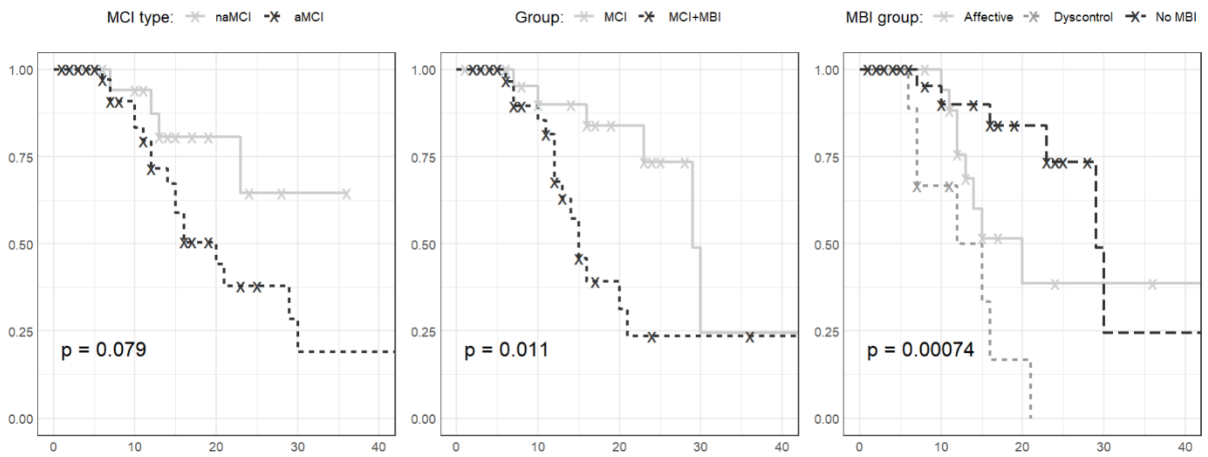


Рисунок 4.17 – Кривые выживаемости Каплана-Майера для клинико-психопатологических факторов риска

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЁГКИХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЯГКИМ КОГНИТИВНЫМ СНИЖЕНИЕМ

РАЗДЕЛ 5.1. НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИХ ГРУПП

В рамках совместной работы с лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (зав. лабораторией канд. биол. наук Зозуля С.А., канд. биол. наук Андросова Л.В.) определены воспалительные и аутоиммунные маркеры у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения (МКС) и лёгкими поведенческими нарушениями (ЛПН) и без таковых.

Целью исследования было выявление биомаркеров нейровоспаления, ассоциированных с ЛПН и/или прогрессированием когнитивного дефицита у пациентов с МКС, и оценка их динамики у тех пациентов, кто перешел в деменцию. В плазме крови пациентов были определены следующие иммунологические показатели: энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ), уровни аутоантител (ААТ) к белку S100B и основному белку миелина (ОБМ), также рассчитывался протеиназный ингибиторный индекс (ПИИ), являющийся отношением активности ЛЭ к $\alpha 1$ -ПИ. Проведён сравнительный анализ иммунологических параметров у пациентов при выделенных вариантах клинической картины МКС, а также определено прогностическое значение биологических маркеров.

На основании опубликованных данных было выдвинуто предположение о том, что уровни определенных биомаркеров нейровоспаления могут быть связаны с клиническими и психопатологическими характеристиками пациентов с МКС и отличаться у пациентов с ЛПН и без них. Также иммунологические параметры могут быть ассоциированы с развитием

деменции у пациентов с МКС по результатам динамического наблюдения.

В общую группу обследованных вошли 98 пациентов с МКС (71 ± 7.7 лет, 81 жен.), в плазме крови которых были определены иммунологические показатели. Повторно (вторая точка) иммунологические показатели определили у 55 человек.

Пациенты были разделены на две группы: МКС и МКС с ЛПН. Как видно из Таблицы 5.1, не выявлено статистически значимых различий по всем определяемым иммунологическим показателям между этими группами.

Таблица 5.1 – Межгрупповые различия иммунологических показателей в начале исследования

Параметр	МКС (N=51)	МКС+ЛПН (N=47)	P-value
	Mean (SD), Median [q25; q75]		
Активность ЛЭ, нмоль/мин*мл	220.2 (43.3)	209.9 (36.4)	0.22
	217.1 [189.1; 243.9]	205.2 [185.1; 236.5]	
Активность α 1-ПИ, ИЕ/мл	46.1 (6.9)	46.2 (6.4)	0.752
	46.0 [43.5; 49.9]	47.3 [43.5; 49.8]	
ПИИ	4.9 (1.4)	4.6 (0.9)	0.302
	4.8 [4.1; 5.5]	4.5 [4.0; 5.2]	
Уровень ААТ к S100B, ЕОП	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.881
	0.7 [0.6; 1.0]	0.7 [0.6; 0.9]	
Уровень ААТ к ОБМ, ЕОП	0.7 (0.2)	0.7 (0.1)	0.803
	0.7 [0.6; 0.8]	0.7 [0.6; 0.7]	

Далее проводился поиск ассоциаций (корреляционный анализ, метод Спирмена) изучаемых иммунологических маркеров с некоторыми основными клиническими характеристиками: показателями психометрических шкал, опросников (MMSE, MoCA, CDR, NPI, MBI-C) и клиническими фенотипами (наличием амнестических нарушений гиппокампального типа, наличием ЛПН). До введения поправки были отмечены статистически значимые слабые положительные корреляции уровней ААТ к S100B ($r=0.24$) и ОБМ ($r=0.22$) с гиппокампальным типом амнестического синдрома, т.е. с большей

выраженностью нарушений памяти по альгеймеровскому типу у пациентов с МКС. Как видно на Рисунке 5.1, значимость найденных корреляций не прошла проверку на множественные тесты (FDR).

Для выявления ассоциаций между изменением иммунологических параметров и клиническим исходом в деменцию у пациентов с МКС использовались линейные смешанные модели с учетом эффекта от повторных измерений показателей нейровоспаления у каждого пациента. Значимость эффектов и их взаимодействий оценивалась при помощи дисперсионного анализа (Type III Analysis of Variance — ANOVA with Satterthwaite's method). Для оценки различий между группами (1 и 2 точка, стабилизация МКС и

	MoCA	Тип МКС	CDR SOB	NPI	MBI-C	Наличие ЛПН	ЛЭ	а1ПИ	ПИИ	S100B	ОБМ
MMSE	0.57	-0.41	-0.33								
MoCA		-0.45	-0.43	-0.30		-0.31					
Тип МКС			0.33								
CDR SOB				0.39	0.27						
NPI					0.67	0.60					
МБИ-С						0.87					
Наличие ЛПН											
ЛЭ								0.82			
а1ПИ									-0.42		
ПИИ										0.33	
S100B											0.67

Рисунок 5.1 – Матрица корреляций иммунологических показателей с клиническими параметрами после поправки на возраст

развитие деменции) использовались пост-хок тесты с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Для обеспечения корректности результатов статистического анализа были проверены ключевые предположения, лежащие в основе используемых моделей. Распределение остатков не отклонялось значимо от нормального ($p > 0.05$, тест Шапиро-Уилка), а дисперсии остатков были однородными ($p > 0.05$, тест Левена). Графики остатков не выявили систематических отклонений, что подтверждает линейный характер связи. Значения коэффициента инфляции дисперсии (VIF) для всех предикторов были ниже 2, что указывает на отсутствие значимой мультиколлинеарности.

Как видно из Рисунка 5.2, линии регрессии для показателей ЛЭ и ПИИ у пациентов с МКС и тех, кто перешел в деменцию, заметно расходятся.

Было показано, что активность ЛЭ значимо ассоциирована с развитием деменции ($F(1,101.99)=4.1378$, $p=0.0445$) у пациентов с МКС.

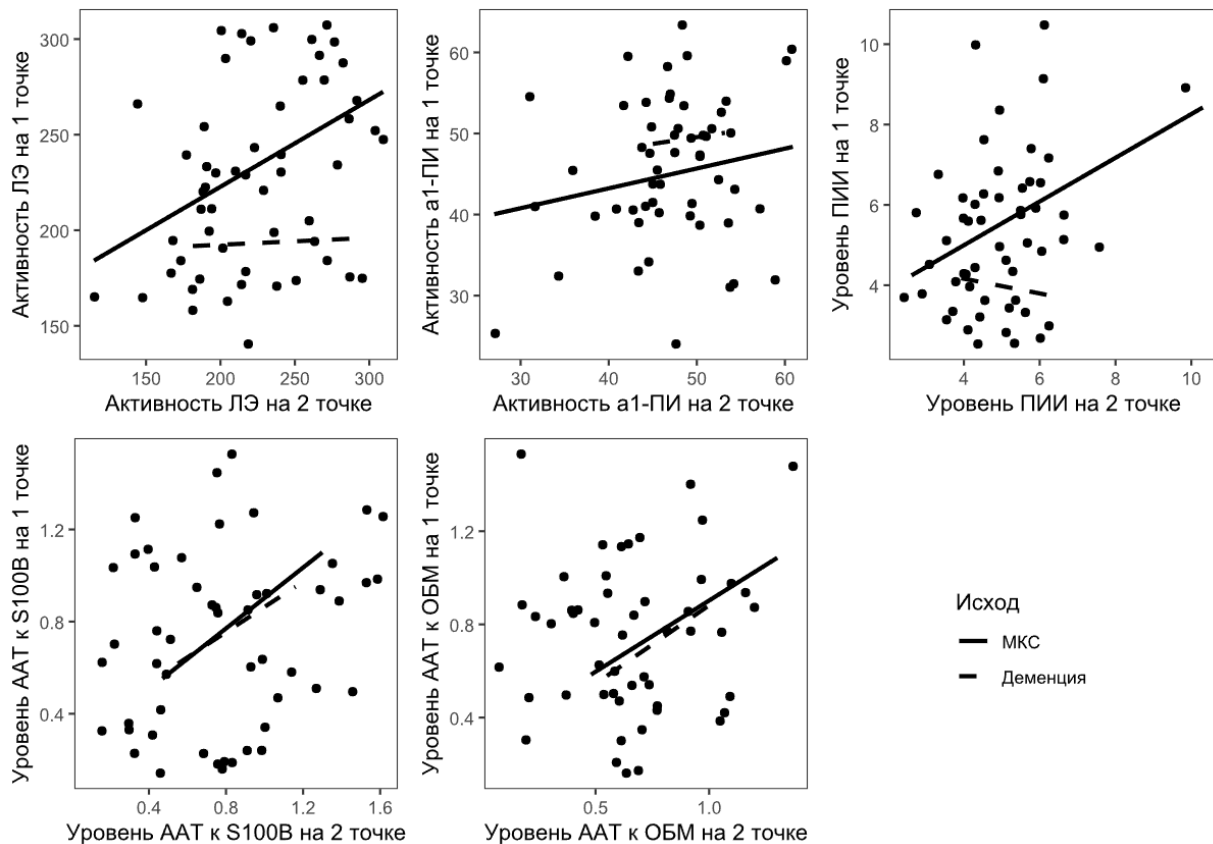


Рисунок 5.2 – Динамика иммунологических показателей в группах пациентов с МКС и с диагностированной деменцией по результатам наблюдения

Продемонстрирована значимость взаимодействия клинического состояния пациентов в динамике со сроком наблюдения: изменение активности ЛЭ во времени зависело от того, развилась ли у пациентов деменция ($F(1,81.31)=8.7853$, $p=0.00398$), а срок наблюдения сам по себе не оказывал влияния на динамику иммунологических показателей. Так, у тех пациентов, которым установлен диагноз деменции, уровень активации ЛЭ снижался, а у тех, кто оставался стабилен в пределах МКС — увеличивался. Пост-хок тесты выявили, что в начале наблюдения уровни активации ЛЭ не отличались между группами спродессировавших и не спродессировавших в деменцию ($p=0.79$), однако к концу наблюдения активность ЛЭ была значимо ниже у пациентов с диагностированной деменцией ($p=0.0036$).

Аналогичные данные были получены для ПИИ, который был значимо ассоциирован с развитием деменции ($F(1,100.5)=5.9071$, $p=0.01685$) и снижался у тех пациентов, которым установлен диагноз деменции, в то время как у пациентов со «стабильным» МКС его уровень был достоверно выше ($p=0.0038$).

У пациентов с установленным диагнозом деменции активность $\alpha 1$ -ПИ была выше, хотя данное отличие не прошло проверку на множественные сравнения ($p=0.1205$), а в модели не было получено достоверных данных о взаимосвязи активности $\alpha 1$ -ПИ с исходом ($F(1,97.3)=2.3537$, $p=0.1282$). Не было получено значимых межгрупповых различий у пациентов как в случае развития деменции, так и при стабилизации состояния в границах МКС по уровням ААТ к S100В и ОБМ. Наглядно динамика иммунологических показателей в клиничко-динамических группах пациентов представлена на Рисунке 5.3.

Полученные результаты согласуются с данными из статьи [Клюшник Т.П. и др., 2017], где указывается, что снижение активности ЛЭ может быть маркером прогрессирования БА у пациентов с МКС. Снижение активности ЛЭ может отражать нарушение регуляции воспалительного ответа, что

способствует накоплению деструктивных изменений в мозге под влиянием хронического воспаления. В свою очередь, снижение ПИИ у пациентов с деменцией указывает на нарастающий дисбаланс между энзиматической активностью и ее ингибированием. Это косвенно подтверждается данными статьи, где повышение активности $\alpha 1$ -ПИ отмечалось у пациентов с БА. Полученные результаты демонстрируют лишь тенденцию к повышению активности $\alpha 1$ -ПИ у пациентов с деменцией, что, вероятно, может быть компенсаторным механизмом в ответ на хроническое воспаление.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что снижение активности лейкоцитарной эластазы и протеиназного ингибиторного индекса ассоциировано с развитием деменции у пациентов с МКС.

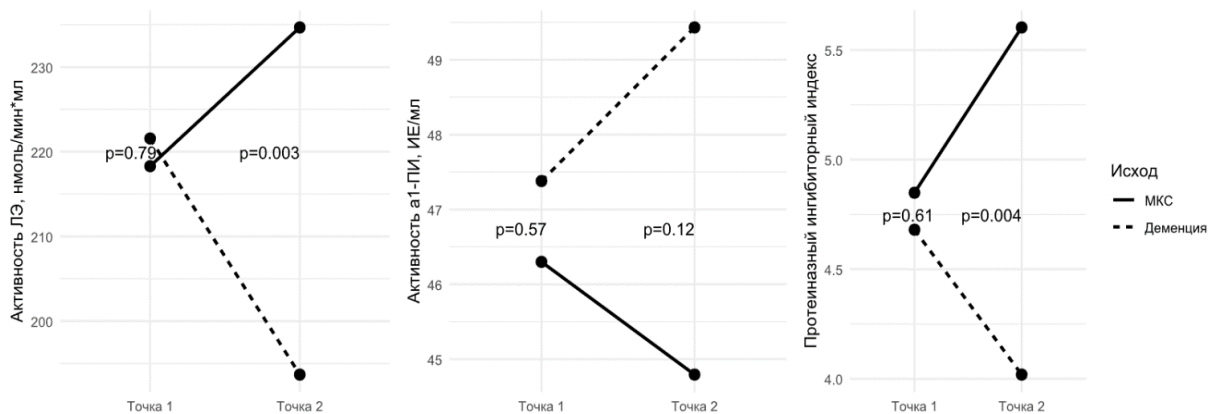


Рисунок 5.3 – Динамика средних значений ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ и ПИИ в группах пациентов с МКС и с деменцией по итогам обследования в динамике. Р-критерий значимости межгрупповых различий в каждой точке после поправки Бонферрони.

РАЗДЕЛ 5.2. НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

В рамках совместной работы с отделением лучевых и компьютерно-томографических исследований (зав. отделением — врач-рентгенолог высшей категории Савватеева Н.Ю.) и лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ (зав. лабораторией — докт. биол. наук Лебедева И.С.) пациентам проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга.

Целью данного сегмента работы было прижизненное определение анатомо-морфологических особенностей головного мозга, ассоциированных с наличием и выраженностью лёгких поведенческих нарушений (ЛПН) у пациентов с мягким когнитивным снижением (МКС).

Также проводилась оценка морфометрических характеристик, различающих пациентов с установленным диагнозом деменции по результатам динамического наблюдения и пациентов, чье клиническое состояние оставалось в рамках МКС.

В силу того, что патологические изменения в случае нейродегенеративных заболеваний накапливаются за годы и десятилетия до клинической манифестации в виде синдрома деменции, предполагается, что ряд отклонений на структурном и молекулярном уровне можно выявить на предшествующем деменции этапе, в частности, при синдроме МКС [Коберская Н.Н. et al., 2023; Chen S. et al., 2020; Raine P.J., Rao H., 2022].

На основании этих данных была сформирована гипотеза, что у пациентов с сочетанными когнитивными и поведенческими нарушениями могут быть обнаружены нейровизуализационные и/или морфометрические маркеры. В случае прогрессирования заболевания и развития синдрома деменции у пациентов по результатам динамического наблюдения могут быть выявлены характерные отличительные черты, отражающие структурно-

функциональные изменения в головном мозге пациентов.

Общее число обследованных методом МРТ пациентов, вошедших в анализ по шкалам визуальной оценки, составило 74 (71.7 ± 7.6 лет, 65 жен.). Из них морфометрический анализ был проведён 50 пациентам (71.0 ± 7.5 лет, 42 жен.), отобранным по приемлемому качеству снимков, а группы МКС+ЛПН и МКС были сбалансированы по половозрастным характеристикам для повышения репрезентативности результатов.

Проведённый анализ структурных изменений по ряду шкал выявил существенные различия между пациентами с МКС, разделённых по признаку наличия синдрома ЛПН (Таблица 5.2, Рисунок 5.4). Наиболее выраженные изменения были зафиксированы в медиальных височных отделах. Так, оценка степени медиальной височной атрофии (МТА) показала, что у пациентов с ЛПН балл МТА был достоверно выше (1.6 ± 1.0) по сравнению с группой МКС (1.4 ± 0.7 , $p=0.0386$). Эти данные согласуются с гипотезой о связи ЛПН с нейродегенеративным процессом, поскольку атрофия гиппокампа рассматривается как один из ключевых маркеров нейродегенерации при БА [Barnes J. et al., 2009]. Накопление патологических изменений в височных

Таблица 5.2 – Межгрупповые различия у пациентов с МКС и ЛПН по шкалам визуальной оценки структурных изменений головного мозга.

Параметр	МКС (N=31)	МКС+ЛПН (N=43)	P-value	P-value corr.
	Mean (SD), Median [q25; q75]			
Шкала глобальной корковой атрофии (GCA)	7.7 (4.8) 7.0 [4.0; 11.5]	10.3 (4.8) 11.0 [7.0; 13.5]	0.667	0.667
Степень поражения белого вещества (Fazekas)	1.2 (0.6) 1.0 [1.0; 2.0]	1.2 (0.7) 1.0 [1.0; 2.0]	0.431	0.539
Степень медиальной височной атрофии (МТА)	1.4 (0.7) 1.0 [1.0; 2.0]	1.6 (1.0) 2.0 [1.0; 2.0]	0.0077	0.0386
Степень атрофии теменных отделов (РА)	1.2 (1.0) 1.0 [0.0; 2.0]	1.5 (0.7) 2.0 [1.0; 2.0]	0.0197	0.0492
Степень атрофии лобных отделов (FA)	1.4 (0.9) 2.0 [1.0; 2.0]	1.7 (0.8) 2.0 [1.0; 2.0]	0.348	0.696
GCA — Global Cortical Atrophy, МТА — Medial Temporal Atrophy, РА — Parietal Atrophy, FA — Frontal Atrophy. P-value corr. — после поправки FDR на число анализируемых признаков. Выделение полужирным обозначает значимые различия.				

отделах, регистрируемое при тау-ПЭТ, также было связано с выраженностью симптомов, относящихся к синдрому ЛПН [Younes K. et al., 2024].

Кроме того, у пациентов с сочетанным МКС и ЛПН была обнаружена более выраженная атрофия теменных отделов, что подтверждается значимыми различиями между группами (ЛПН 1.5 ± 0.7 , без ЛПН 1.2 ± 1.0 , $p=0.0492$) в баллах визуальной оценки по шкале РА. Подобные изменения отличали пациентов с амнестическим МКС и ЛПН с преимущественно импульсивными и субпсихотическими симптомами от пациентов с преимущественно аффективным спектром симптомов: более выраженные атрофические изменения, зарегистрированные морфометрическим анализом, отмечались билатерально в нижней теменной извилине в виде снижения толщины коры [Yoon E.J. et al., 2023].

При сравнении групп пациентов с клинически диагностированной деменцией и наличием МКС по итогам наблюдения не было получено статистически значимых различий по выраженности атрофических изменений, регистрировавшихся на момент включения в исследование (Таблица 5.3).

С целью дальнейшего поиска связи симптомов, определяемых в рамках ЛПН, у пациентов с МКС был проведён анализ корреляций (без коррекции на множественные тесты). Выявлены слабо положительные связи между выраженностью симптомов депрессии, оцененной по опроснику МБИ-С, со степенью глобальной (GCA $r=0.29$, $p=0.021$) и теменной атрофии (РА $r=0.26$, $p=0.042$). Наличие синдрома ЛПН обладало прямой статистически значимой связью со степенью общей кортикальной атрофии (GCA $r=0.27$, $p=0.039$). Шкалы когнитивной оценки (MMSE, MoCA) имели обратную умеренную зависимость от выраженности височной атрофии (MMSE $r=-0.31$, $p=0.012$; MoCA $r=-0.41$, $p=0.001$). Амнестические нарушения гиппокампального типа были также связаны со степенью атрофии височных отделов (MTA $r=0.32$, $p=0.011$). Однако, в силу того, что возраст умеренно значимо коррелировал со

степенью атрофических изменений по всем шкалам визуальной оценки (GCA $r=0.50$, $p=0.0003$; WML $r=0.50$, $p=0.0003$; MTA $r=0.41$, $p=0.008$; PA $r=0.37$, $p=0.003$; FA $r=0.48$, $p=0.0007$), была введена поправка на возраст при оценке коэффициентов корреляции, а также на множественные тестирования (FDR), что привело к отсутствию статистически значимых корреляций.

Последующий дисперсионный анализ (ANOVA) регрессионной модели, где балл GCA выступал зависимой переменной, наличие синдрома ЛПН и диагноза деменции — предикторами с учетом возраста как ковариаты, выявил значимую ассоциацию между синдромом ЛПН и показателем глобальной корковой атрофии ($F(1,70)=5.167$, $p=0.026$). Указанная ассоциация при этом значимо не зависела ни от последующего развития деменции, ни от взаимодействия между наличием ЛПН и развитием деменции.

Пост-хок анализ с применением поправки Бонферрони на множественные сравнения выявил, что различия носят выраженный групповой характер. Во-первых, в группе пациентов без деменции по итогу наблюдения, в случае наличия ЛПН продемонстрирована достоверно более высокая выраженность глобальной атрофии (GCA 10.1 ± 0.88) по сравнению с

Таблица 5.3 – Межгрупповые различия по шкалам визуальной оценки структурных изменений головного мозга, определённых на старте исследования, у пациентов с МКС и диагностированной деменцией по итогам наблюдения

Параметр	МКС (N=54)	МКС→Деменция (N=20)	P-value	P-value corr.
	Mean (SD), Median [q25; q75]			
Шкала глобальной корковой атрофии (GCA)	8.6 (5.3) 9.0 [4.0; 13.0]	10.6 (3.3) 11.0 [7.8; 13.0]	0.385	0.482
Степень поражения белого вещества (Fazekas)	1.2 (0.6) 1.0 [1.0; 2.0]	1.1 (0.8) 1.0 [0.8; 2.0]	0.171	0.427
Степень медиальной височной атрофии (MTA)	1.4 (0.8) 1.0 [1.0; 2.0]	1.8 (0.9) 2.0 [1.0; 2.0]	0.151	0.427
Степень атрофии теменных отделов (PA)	1.3 (0.8) 1.0 [1.0; 2.0]	1.6 (0.8) 2.0 [1.0; 2.0]	0.496	0.496
Степень атрофии лобных отделов (FA)	1.5 (0.9) 2.0 [1.0; 2.0]	1.8 (0.7) 2.0 [1.0; 2.0]	0.256	0.427
GCA — Global Cortical Atrophy, MTA — Medial Temporal Atrophy, PA — Parietal Atrophy, FA — Frontal Atrophy. P-value corr. — после поправки FDR на число анализируемых признаков.				

пациентами без ЛПН (6.9 ± 0.95 , $p=0.018$). Разница между группами составила 3.1 балла по шкале GCA (95% ДИ: 0.58–5.70). Во-вторых, в группе пациентов, у которых развилась деменция, уже не наблюдалось статистически значимых различий по шкале GCA между пациентами с ЛПН (10.6 ± 1.27) и без ЛПН (10.8 ± 1.94 , $p=0.910$).

Полученный результат представляется интересным, поскольку у пациентов с диагностированной деменцией не было обнаружено изначальных различий в выраженности общей атрофии вне зависимости от того, были у них симптомы ЛПН или нет. В то же время среди пациентов без деменции по данным наблюдения отмечается значимая разница в степени атрофии, зависящая от поведенческих расстройств — более выраженная в случае наличия ЛПН. Можно предположить, что ЛПН у пациентов с МКС достоверно ассоциированы с более выраженной глобальной корковой атрофией, независимо от последующего перехода в деменцию. Полученный результат может свидетельствовать в пользу концепции ЛПН как додементной стадии заболевания с уже накопленными структурными изменениями в мозге.

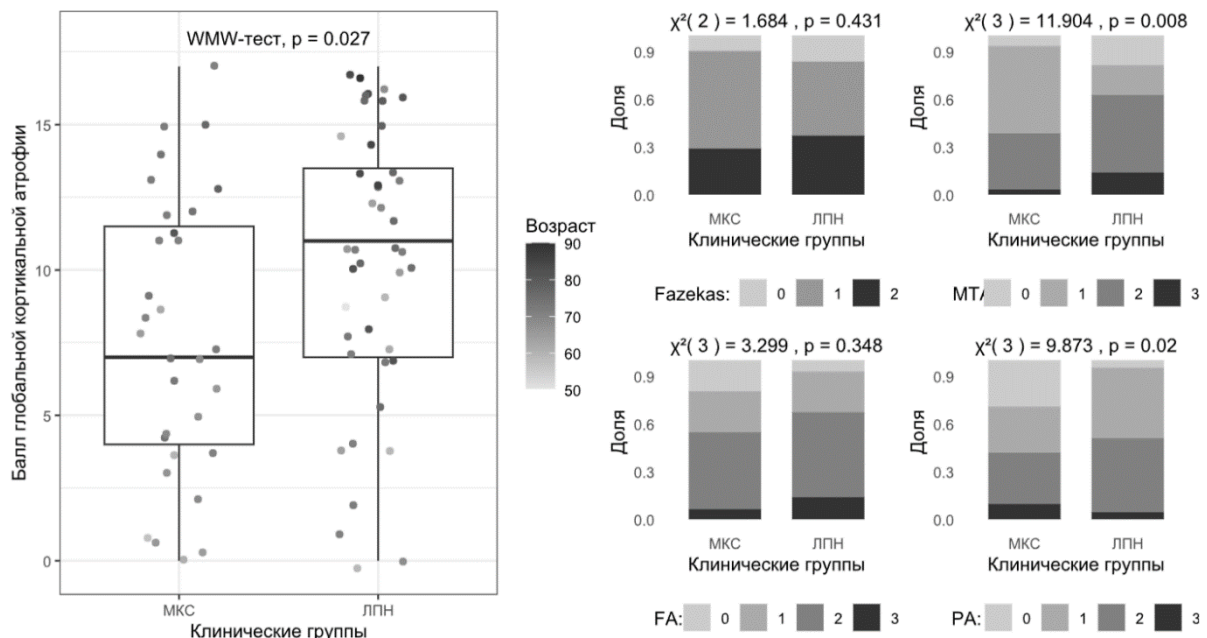


Рисунок 5.4 – Результаты визуальной оценки структурных изменений головного мозга. Fazekas — шкала поражения белого вещества, МТА — шкала медиальной височной атрофии, FA — шкала лобной атрофии, РА — шкала теменной атрофии.

Особый интерес представляют результаты морфометрического анализа. После поправки на множественные тесты (FDR) были обнаружены отрицательные корреляции со средним размером эффекта между выраженностью ЛПН согласно суммарному баллу опросника МВИ-С и толщиной серого вещества в левой верхней лобной извилине ($p=0.0025$, Cohen's $F^2=0.25$, Рисунок 5.5-А) и в правом предклинье ($p=0.0025$, Cohen's $F^2=0.18$, Рисунок 5.5-Б) теменной коры.

Анализ в другой выборке показал (Рисунок 5.6), что более высокие баллы по опроснику МВИ-С были связаны с меньшей толщиной серого вещества в левой нижней теменной доле ($r=-0.53$, $p=0.0011$) и средней височной извилине слева ($r=-0.48$, $p=0.004$).

Важно отметить, что не было выявлено значимых корреляций между показателями по шкале МоСА и толщиной коры в указанных областях, что предполагает более тесную ассоциацию данных структурных изменений именно с ЛПН.

Сравнение с другими исследованиями показывает, что полученные результаты дополняют существующие в литературе данные о нейроанатомических коррелятах синдрома ЛПН [Shu J. et al., 2021; Young L. et al., 2025]. Если в ранее проведённых исследованиях обнаруживались ассоциации между выраженностью синдрома ЛПН и фронто-париетальными структурами или изолированно височными областями, то наши результаты подчёркивают связь лобно-теменно-височных областей с выраженностью поведенческих симптомов в совокупности, что может отражать особенности исследуемой популяции. Объединение этих данных позволяет сформулировать более полное представление о нейробиологических основах поведенческих нарушений на ранних стадиях когнитивного снижения.

Помимо анализа структурных изменений проведён анализ содержания ряда метаболитов в задних отделах поясной коры путём одновоксельной ^1H -МР-спектроскопии (данные получены совместно с Кирьяновой А. Ю.,

Манжурцевым А. В. — сотрудниками Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и

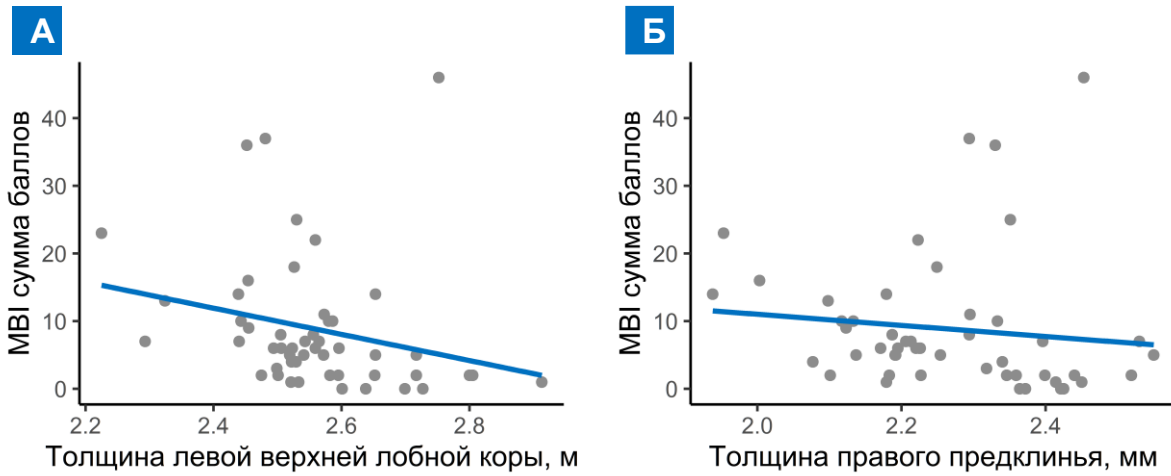


Рисунок 5.5 – Диаграммы рассеивания между баллами опросника МБИ-С и толщиной серого вещества в левой верхней лобной коре (А) и правом предклинье (Б)

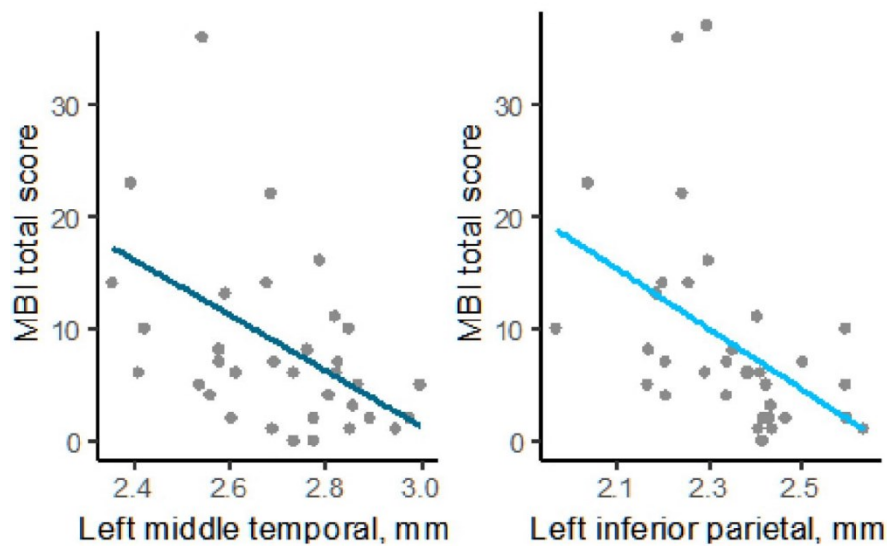


Рисунок 5.6 – Диаграммы рассеивания между баллами опросника МБИ-С и толщиной серого вещества в левой средней височной извилине (слева) и левой нижней теменной извилине (справа)

травматологии, отделение лучевой диагностики (зав. отделением докт. мед. наук, профессор Ахадов Т.А.)). Для регистрации спектров использована импульсная последовательность PRESS со следующими параметрами: TE=35 мс, TR=2000 мс, NSA=80, число точек спектра: 2048, BW=4000 Hz. Также регистрировали референсный спектр, состоящий из сигнала воды без

подавления. Спектроскопический воксель размером 20x20x30 мм был расположен в задней поясной коре (далее ЗПК).

Из анализа исключены ткани, не относящиеся к церебральным структурам. После нормализации и сегментации изображений на участки серого, белого вещества и спинномозговой жидкости проведён расчет долей этих участков в спектроскопическом объёме интереса в программе FSLFAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) согласно методике [Smith S.M., 2002]. Для расчета парциальных объёмов вычислено среднее значение интенсивности, объём и количество ненулевых вокселей внутри маски объёма интереса. Проведена количественная обработка и расчёт абсолютных концентраций метаболитов из их интенсивностей. С поправкой на параметры последовательности импульсов и скорость ЯМР релаксации протонов в метаболитах, абсолютные концентрации метаболитов вычислены по следующей формуле:

$$[M] = \frac{S_M}{S_{H_2O_{ref}}} * \frac{(f_{GM}R_{H_2O_{GM}} + f_{WM}R_{H_2O_{WM}} + f_{CSF}R_{H_2O_{CSF}})}{(1 - f_{CSF})R_M} * \frac{N_{H_2O}}{N_{met}} * [H_2O],$$

где:

S_M и $S_{H_2O_{ref}}$ — интенсивность резонансной линии каждого метаболита и H_2O_{ref} ;

$[H_2O]$ — концентрация воды в паренхиме мозга (55,556 мМ);

N_{H_2O} и N_{met} — число протонов, дающих вклад в сигналы воды и метаболитов;

f_{GM} , f_{WM} и f_{CSF} — доли серого вещества, белого вещества и спинномозговой жидкости соответственно;

$R_{H_2O_{GM}}$, $R_{H_2O_{WM}}$ и $R_{H_2O_{CSF}}$ — коэффициенты, корректирующие времена релаксации T_1 и T_2 .

Ряд переменных включал доступные для анализа метаболиты: суммарные сигналы N-ацетиласпартата с N-ацетиласпартилглутаматом (NAA), инозитола с мио-инозитолом (mI), креатина с фосфокреатином (tCr).

Определялись концентрации холинсодержащих соединений (Cho), а также индекс глутамат/глутамин (GLX) и соотношение NAA/mI. Также проведена оценка относительных концентраций, нормированных на tCr, в силу стабильности последнего показателя при различных патофизиологических изменениях в ткани головного мозга для более объективного отображения изменений измеряемых метаболитов.

Анализ метаболических изменений в ЗПК между группами пациентов с МКС с наличием и отсутствием ЛПН не выявил значимых различий (Таблица 5.4).

Проведённый анализ групп пациентов, разделённых по признаку установленного диагноза деменции в динамическом наблюдении, показал ряд статистически значимых различий в метаболическом профиле задней поясной коры (Таблица 5.5).

Отношение концентраций NAA/mI в группе пациентов, у которых развилась деменция (1.5 ± 0.2), оказалось ниже чем у пациентов с МКС (1.8 ± 0.4 , $p=0.0053$, $p \text{ корр.}=0.0265$). Поскольку NAA является маркером нейрональной целостности, а mI отражает глиальную активность, данное соотношение может служить индикатором нейрональной дисфункции и нейровоспаления [Tumati S., Martens S., Aleman A., 2013]. В исследованиях подчёркивается, что отношение абсолютных концентраций NAA/mI является чувствительным маркером, который отражает патологические изменения при МКС вследствие БА и способен предсказывать нарастающую когнитивную дисфункцию и

Таблица 5.4 – Межгрупповые различия у пациентов с МКС и ЛПН по уровню метаболитов в ЗПК

Параметр	МКС (N=16)	МКС+ЛПН (N=15)	P-value	P-value corr.
	Mean (SD), Median [q25; q75]			
tCr ^a	6.3 (0.5)	6.1 (0.6)	0.299	0.705
	6.2 [5.9; 6.6]	6.0 [5.7; 6.5]		
NAA ^a	8.0 (0.9)	7.6 (0.6)	0.202	0.705
	7.9 [7.3; 8.4]	7.6 [7.3; 7.9]		
GLX ^a	10.7 (3.0)	10.2 (1.6)	0.572	0.817
	10.3 [10.0; 11.2]	10.4 [9.4; 11.2]		
mI ^a	5.0 (0.7)	4.8 (0.9)	0.654	0.817
	5.0 [4.5; 5.5]	4.7 [4.3; 5.2]		
Cho ^a	1.3 (0.1)	1.3 (0.2)	1	1
	1.3 [1.2; 1.4]	1.3 [1.2; 1.5]		
NAA/mI ^a	1.6 (0.2)	1.6 (0.4)	0.423	0.705
	1.7 [1.5; 1.8]	1.5 [1.4; 1.8]		
NAA/tCr	1.3 (0.1)	1.2 (0.1)	0.338	0.705
	1.3 [1.2; 1.3]	1.2 [1.2; 1.3]		
GLX/tCr	1.7 (0.4)	1.7 (0.2)	0.353	0.705
	1.7 [1.6; 1.8]	1.7 [1.5; 1.8]		
mI/tCr	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.968	1
	0.8 [0.7; 0.8]	0.8 [0.7; 0.8]		
Cho/tCr	0.2 (0.0)	0.2 (0.0)	0.191	0.705
	0.2 [0.2; 0.2]	0.2 [0.2; 0.2]		
tCr, NAA, mI — суммарные сигналы креатина с фосфокреатином, N-ацетиласпартата с N-ацетиласпартилглутаматом, инозитола с мио-инозитолом. GLX — индекс глутамат/глутамин. Cho — холинсодержащие соединения. a – абсолютные концентрации, mM. P-value corr. – после поправки FDR на число анализируемых признаков.				

феноконверсию в деменцию [Kantarci K., 2007; Kantarci K. et al., 2007; Song T. et al., 2021].

Среди нормированных на креатин концентраций метаболитов у пациентов с выявленной деменцией по итогам наблюдения NAA/Cr продемонстрировал исходно более низкое отношение (1.2 ± 0.1) чем у пациентов без деменции (1.3 ± 0.1 , $p=0.0016$, $p \text{ corr.}=0.0162$). Это дополняет гипотезу о нейродегенеративном характере изменений, поскольку ранее данный маркер был ассоциирован исследователями с накоплением патологических белков — в частности, β -амилоида — в головном мозге пациентов с деменцией [Wang H. et al., 2015].

Таблица 5.5 – Изначальные межгрупповые различия по уровню метаболитов в ЗПК у пациентов с МКС и с диагностированной деменцией по итогу наблюдения

Параметр	МКС (N=17)	МКС→Деменция (N=14)	P-value	P-value corr.
	Mean (SD), Median [q25; q75]			
tCr ^a	6.1 (0.6)	6.5 (0.5)	0.0358	0.0716
	6.0 [5.6; 6.2]	6.5 [6.0; 6.8]		
NAA ^a	7.8 (0.9)	7.7 (0.7)	0.922	0.922
	7.5 [7.2; 8.3]	7.8 [7.4; 8.1]		
GLX ^a	10.0 (2.7)	10.9 (2.0)	0.544	0.604
	10.1 [9.9; 11.1]	10.5 [9.9; 11.4]		
mI ^a	4.6 (0.8)	5.3 (0.7)	0.0261	0.0651
	4.5 [4.3; 5.2]	5.1 [4.7; 5.7]		
Cho ^a	1.3 (0.2)	1.4 (0.1)	0.0209	0.0651
	1.3 [1.2; 1.3]	1.4 [1.3; 1.5]		
NAA/ mI ^a	1.8 (0.4)	1.5 (0.2)	0.0053	0.0265
	1.7 [1.6; 1.8]	1.5 [1.4; 1.6]		
NAA/tCr	1.3 (0.1)	1.2 (0.1)	0.0016	0.0162
	1.3 [1.2; 1.3]	1.2 [1.1; 1.2]		
GLX/tCr	1.7 (0.4)	1.7 (0.2)	0.361	0.452
	1.8 [1.6; 1.9]	1.7 [1.5; 1.8]		
mI/tCr	0.7 (0.1)	0.8 (0.1)	0.0515	0.0859
	0.8 [0.7; 0.8]	0.8 [0.8; 0.9]		
Cho/tCr	0.2 (0.0)	0.2 (0.0)	0.225	0.321
	0.2 [0.2; 0.2]	0.2 [0.2; 0.2]		
tCr, NAA, mI — суммарные сигналы креатина с фосфокреатином, N-ацетиласпартата с N-ацетиласпартилглутаматом, инозитола с мио-инозитолом. GLX — индекс глутамат/глутамин. Cho — холинсодержащие соединения. a – абсолютные концентрации, mM. P-value corr. – после поправки FDR на число анализируемых признаков.				

Результаты проведённого исследования показывают, что лёгкие поведенческие нарушения у пациентов с мягким когнитивным снижением ассоциированы с комплексом структурных и метаболических изменений в головном мозге. Выявленные различия в степени атрофии медиальных височных и теменных отделов, связи между выраженностью поведенческих расстройств и толщиной серого вещества лобно-теменно-височных корковых областей, а также изменения концентрации ключевых метаболитов в задней поясной коре могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров синдрома ЛПН у пациентов с МКС.

Клиническое значение полученных результатов заключается в том, что они подтверждают обоснованность оценки ЛПН в комплексе диагностики додементных состояний. Данные исследования позволяют выдвинуть клинически значимые предположения о том, что наличие ЛПН у пациентов с МКС может служить маркером более выраженного нейродегенеративного процесса, и сочетание этих двух синдромов, вероятно, представляет собой группу высокого риска последующего перехода в деменцию.

Полученные сведения подчёркивают важность интеграции нейровизуализационных данных, таких как визуальная оценка, структурная морфометрия и метаболический анализ, для более детального анализа и прогнозирования траектории когнитивных расстройств. Выявленные структурно-функциональные взаимосвязи свидетельствуют о том, что ЛПН не являются исключительно функциональными расстройствами (в дихотомии функциональные — органические), а имеют структурно-морфологическую нейробиологическую основу. Это открывает новые перспективы для разработки стратегий раннего выявления лиц с повышенным риском развития деменции и обосновывает необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено проспективное когортное исследование в популяции пожилых людей с синдромом мягкого когнитивного снижения (МКС), после прохождения процедуры скрининга и обследования включено 102 пациента, из которых 87 пациентов были осмотрены повторно не ранее чем через 6 мес., максимальный срок наблюдения составил до 45 мес. В исследовании стояла цель провести клинико-психопатологический анализ лёгких поведенческих нарушений (ЛПН), отмечавшихся у пациентов с МКС, оценить их влияние на развитие деменции в условиях динамического наблюдения и выявить биологические маркеры, ассоциированные с психопатологическими симптомами или прогрессированием когнитивного дефицита у пациентов с МКС.

В опубликованных работах приводятся различные сведения о распространенности ЛПН в зависимости от исследуемой популяции: наибольшие доли случаев ЛПН отмечались в когорте пациентов с МКС (36.1–55.3%), затем с субъективными когнитивными жалобами (21.4–53.2%), и у когнитивно здоровых пожилых людей ЛПН встречался в 7.2–34.9% [Ebrahim I. et al., 2023; Ismail Z. et al., 2018; Lanctôt K.L. et al., 2017; Pan Y. et al., 2021]. В работах отмечалось преобладание симптомов, связанных с тревогой, эмоциональной дисрегуляцией, апатией и раздражительностью, в меньшей степени были распространены нарушения, вызванные снижением контроля побуждений, расторможенностью, импульсивностью с последующими нарушениями поведения в обществе, а наименее часто встречались нарушения мышления и перцепции. Различались исследования и по диагностическому инструментарию, которым пользовались для диагностики синдрома ЛПН, однако в данном исследовании применялся подход, основанный на диагностических критериях 2016 года [Ismail Z. et al., 2016], подкрепленный двумя опросниками: NPI-Q и MBI-C. Первый традиционно применяется для

количественной оценки выраженности нейропсихиатрических симптомов у пациентов с когнитивными расстройствами [Cummings J.L. et al., 1994], а второй специально разработан так, чтобы отражать диагностические критерии синдрома ЛПН [Ismail Z. et al., 2017].

Выявленная в настоящем исследовании психопатологическая гетерогенность синдрома ЛПН, которая выражается в двух типологических вариантах — аффективном и импульсивном — коррелирует с данными современных исследований, подчеркивающих разнородность нейропсихиатрических симптомов в контексте нейродегенерации [Mallo S.C. et al., 2018; Mortby M.E., Ismail Z., Anstey K.J., 2018; Sheikh F. et al., 2018; Matsuoka T., Ismail Z., Narumoto J., 2019; Kianimehr G., Fatehi F., Noroozian M., 2022]. Распространенность синдрома ЛПН в когорте пациентов с МКС составила 47%, при этом у большинства пациентов с ЛПН (79.2%) в клинической картине преобладали симптомы аффективного ряда, а у 20.8% отмечался импульсивный тип нарушений.

В ходе анализа была показана умеренно-сильная связь между соответствующими психопатологическими дименсиями, оцененными при помощи NPI-Q и MBI-C, но была обнаружена и слабая корреляционная связь между депрессивной симптоматикой и психотическими нарушениями, что могло бы служить основанием для их сочетанного рассмотрения в будущих исследованиях. Тем не менее, результаты свидетельствуют о высокой степени согласованности между результатами традиционно применяемого опросника для оценки психопатологических симптомов (NPI-Q) и специально разработанного опросника на лёгкие поведенческие нарушения (MBI-C).

У пациентов с ЛПН по ряду когнитивных тестов отмечались худшие результаты, чем у пациентов с МКС без ЛПН, что подтверждает имеющиеся представления о влиянии ЛПН на когнитивный статус пожилых людей [Creese V. et al., 2019; Rouse H.J., Small B.J., Schinka J., 2019; Ismail Z. et al., 2021]. Связь ЛПН с худшими параметрами исполнительных функций, внимания и

эпизодической памяти, приводившаяся в предыдущих исследованиях, частично подтверждается и в данной работе: у пациентов с ЛПН выявлены более выраженные нарушения когнитивных функций по общему баллу MoCA, а также памяти в оценках по CDR и FCSRT-IR. Однако детальная оценка показала, что пациенты с ЛПН имели худший профиль общего и суммарного *свободного* припоминания, но в среднем за попытку называли больше слов с подсказкой, т.е. демонстрировали более выраженные нарушения процессов извлечения, но не кодирования информации, а также демонстрировали менее выраженные нарушения непосредственного воспроизведения.

Установлены ассоциации между модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска деменции с выраженностью различных симптомов, оцениваемых при синдроме ЛПН. Исследований подобного характера до сих пор не проводилось, выявлялись лишь связи синдрома ЛПН с рядом соматических факторов: сахарным диабетом, снижением слуха, гиперлипидемией, синдромом старческой «хрупкости» или «астении» (англ. Frailty) [Soo S.A. et al., 2021; Gosselin P. et al., 2023; Fan S. et al., 2020]. Были выявлены взаимосвязи между аффективной симптоматикой и низким уровнем физической активности, а также сохранной критичностью пациентов в отношении своих психопатологических переживаний, в то время как для импульсивных нарушений были выявлены ассоциации с мужским полом, внебрачным семейным статусом и отдельным (одиноким) проживанием, травмами головы в анамнезе и избыточным потреблением алкоголя. В одном из предыдущих исследований синдром ЛПН был ассоциирован с одиночеством, однако в настоящей работе такой связи обнаружено не было [Matsuoka T. et al., 2024]. Это может быть следствием различий в подходах к оценке такого сложного социо-культурного и психологического феномена как «одинокость», который в данном исследовании оценивался дихотомически.

Результаты динамического наблюдения за пациентами с МКС

демонстрируют значимую роль ЛПН в ускорении прогрессирования когнитивного дефицита и переходе в деменцию. Всего за период наблюдения в среднем около полутора лет (от 6 до 45 мес.) диагноз деменции был установлен у 25.3%: 17 случаев деменции при БА с поздним началом, 3 случая деменции при БА с ранним началом, 2 случая ЛВД (1 — поведенческий вариант, 1 — семантический вариант первично-прогрессирующей афазии). Установлено, что у пациентов с синдромом ЛПН чаще развивалась деменция (41%) чем у пациентов без ЛПН (12.5%), при этом аффективный и импульсивный варианты ЛПН продемонстрировали различную прогностическую значимость. Импульсивный тип ассоциирован с наибольшим риском деменции и повышал вероятность её наступления в 5.9 раз (HR=5.901, p=0.0004), аффективный вариант повышал риск наступления деменции в 5.6 раз (HR=5.601, p=0.00346). Полученные данные согласуются с литературными, где говорится о повышении риска наступления деменции при наличии синдрома ЛПН в 8 раз (HR 95% ДИ: 4.3–15), однако исследований с проспективным дизайном и достаточным (более 6 мес.) сроком наблюдения достаточно мало [Ismail Z. et al., 2018; Taragano F.E. et al., 2009; Matsuoka T., Ismail Z., Narumoto J., 2019]. Средний срок наблюдения до постановки диагноза деменции в группе с ЛПН составило 15.9 ± 9 мес., при этом наиболее быстрая конверсия наблюдалась в случае ЛВД: 11.7 ± 4.6 мес., что говорит о различных патогенетических механизмах, лежащих в основе разных форм нейродегенеративных заболеваний. Импульсивный и аффективный типы ЛПН в моделях на основе данных пациентов с МКС приводили к сокращению срока до деменции с различной интенсивностью: на 54% (95% ДИ: 34–68%) и 41% (95% ДИ: 16–59%) соответственно. Это коррелируют с выводами [Liew T.M., 2019], показавшего, что выделяемые психопатологические домены оказывают неравное влияние на траекторию когнитивного снижения.

Анализ предрасполагающих когнитивных факторов выявил, что изначальные показатели шкалы MoCA (<24 баллов) и наличие амнестического

синдрома гиппокампального типа в рамках МКС (77.2% среди перешедших в деменцию, $p=0.0041$) являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода. Это согласуется с позицией международных экспертов о том, что амнестический МКС с нарушением функций кодирования информации рассматривается как продромальная стадия болезни Альцгеймера [Sarazin M. et al., 2007]. Было отмечено, что комбинированный учет когнитивного дефицита наряду с поведенческими нарушениями повышает прогностическую точность моделей, что подчёркивает необходимость комплексной оценки нарушений в парадигме многоосевой модели.

Анализ модифицируемых факторов риска показал, что низкий уровень физической активности (36.4% в группе деменции против 13.8% в стабильной группе, $p=0.0464$) ассоциирован с повышенным риском развития деменции, что соответствует данным исследований, связывающих гиподинамию с ускоренной атрофией гиппокампа и снижением когнитивного резерва [Zhao C. et al., 2018; Machida M. et al., 2022]. Многие исследования демонстрируют значимость влияния целого ряда факторов, связанных с заболеваниями, демографическими показателями и образом жизни на наступление деменции [Литвиненко И.В. et al., 2024; Лобзин В.Ю. et al., 2020; Livingston G. et al., 2020]. Неожиданным результатом стало выявление неоднозначной связи других факторов риска с развитием деменции, что, вероятно, было обусловлено малым размером выборки и относительно небольшим числом событий (развития деменции).

Проведённое с целью поиска связи между ЛПН и динамикой клинического состояния иммунологическое исследование подтвердило, что изменения активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и протеиназного ингибиторного индекса (ПИИ) служили значимыми биомаркерами развития деменции у пациентов с МКС. Так, среди пациентов с диагностированной в динамике деменцией наблюдалось статистически значимое снижение

активности ЛЭ к концу наблюдения ($p=0.0036$), тогда как у пациентов со стабильным МКС уровень ЛЭ увеличивался. Аналогичная динамика зафиксирована для ПИИ: его снижение было ассоциировано с переходом в деменцию ($p=0.0038$). При этом исходные показатели ЛЭ между группами не различались ($p=0.79$), что подчёркивает важность мониторинга изменений иммунологических параметров, а не однократных измерений. Полученные результаты согласуются с данными из статьи [Клюшник Т.П. et al., 2017], где показано, что снижение активности ЛЭ может быть маркером прогрессирования БА у пациентов с МКС. Ранее указывалось, что низкая активность ЛЭ в крови пациентов с БА наряду с повышенным уровнем других маркеров воспаления может быть отражением критического нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и/или функциональной истощенности нейтрофилов вследствие длительно текущего воспалительного процесса [Андросова Л.В. et al., 2024]. В других работах, выполненных с участием пациентов с уже сформированной деменцией различной этиологии, показано достоверное увеличение $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора по сравнению с контролем, чего не было продемонстрировано у пациентов, перешедших в деменцию в настоящем исследовании [Андросова Л.В. et al., 2023; Андросова Л.В. et al., 2019]. Этому могут быть несколько объяснений: во-первых, отсутствовала группа контроля в силу сравнительного когортного дизайна исследования, во-вторых, в силу достаточно ранней диагностики синдрома деменции в легкой стадии не исключена вероятность того, что выявленные в публикациях биомаркеры накапливаются по мере дальнейшего прогрессирования когнитивного и функционального дефицита.

Проведённый анализ структурных изменений головного мозга методом МРТ по ряду визуальных шкал выявил существенные различия между пациентами с МКС в зависимости от наличия синдрома ЛПН в медиальных височных отделах: у пациентов с ЛПН степень медиальной височной атрофии по шкале Шелтенса была достоверно выше (1.6 ± 1.0), чем у пациентов с МКС

без ЛПН (1.4 ± 0.7 , $p=0.0386$). Эти данные подтверждают предыдущие исследования, в которых атрофия гиппокампа и медиальных структур височных долей рассматривалась в качестве важного биомаркера, ассоциированного с развитием деменции преимущественно при БА [Barnes J. et al., 2009; Sarazin M. et al., 2007]. Показана ассоциация между психопатологическими вариантами синдрома ЛПН со снижением объемов серого вещества в височных долях: аффективный тип был связан со снижением объемных параметров нижней лобной извилины, а импульсивный тип — парагиппокампальной извилины [Young L. et al., 2025]. Эти результаты свидетельствуют в пользу тесной связи между синдромом ЛПН и нейродегенеративным процессом, лежащим в основе развития деменции у пациентов с МКС.

Кроме того, у пациентов с ЛПН была обнаружена более выраженная атрофия теменных отделов, что подтверждается значимыми различиями между группами (ЛПН 1.5 ± 0.7 , без ЛПН 1.2 ± 1.0 , $p=0.0492$) в баллах визуальной оценки по шкале РА. Подобные изменения могут отражать вовлечение париетальной коры в патологический процесс, что характерно для целого ряда когнитивных расстройств. К настоящему времени нет исследований, демонстрирующих связь структурных параметров париетальных отделов с синдромом ЛПН, однако по данным анализа фМРТ обнаружена корреляция между функциональной коннективностью и аффективной симптоматикой в рамках ЛПН [Matsuoka T. et al., 2021].

Выявлена значимая ассоциация между синдромом ЛПН и показателем глобальной корковой атрофии ($F(1,70)=5.167$, $p=0.026$). Указанная ассоциация при этом значимо не зависела ни от последующего перехода в деменцию, ни от взаимодействия между наличием ЛПН и переходом в деменцию, а имела выраженный групповой характер в модели с учетом ковариат. Во-первых, в группе пациентов, не перешедших в деменцию, скорректированные средние значения GCA были достоверно выше у пациентов с ЛПН (10.1 ± 0.88) по

сравнению с пациентами без ЛПН (6.9 ± 0.95 , $p=0.018$). Разница между группами составила 3.1 балла по шкале GCA (95% ДИ: 0.58-5.70). Во-вторых, в группе пациентов, у которых развилась деменция, уже не наблюдалось статистически значимых скорректированных различий по шкале GCA между пациентами с ЛПН (10.6 ± 1.27) и без ЛПН (10.8 ± 1.94 , $p=0.910$). Поскольку GCA содержит в себе оценки атрофии по регионам, то полученная ассоциация объединяет предыдущие исследования, где обозначалась связь синдрома ЛПН со степенью атрофии головного мозга, что служит еще одним подтверждением нейродегенеративного характера поведенческих нарушений, начавшихся в пожилом возрасте [Shu J. et al., 2021; Young L. et al., 2025].

Морфометрический анализ обнаружил отрицательные корреляции со средним размером эффекта между выраженностью ЛПН согласно суммарному баллу опросника MBI-C и толщиной серого вещества в левой верхней лобной извилине ($p=0.0025$, Cohen's $F^2=0.25$) и в правом предклинье ($p=0.0025$, Cohen's $F^2=0.18$) теменной коры. Также более высокие баллы по опроснику MBI-C были связаны с меньшей толщиной серого вещества в левой нижней теменной доле ($r=-0.53$, $p=0.0011$) и средней височной извилине слева ($r=-0.48$, $p=0.004$). При этом не было выявлено значимых корреляций между толщиной коры в указанных областях и результатами когнитивных тестов, что подчёркивает более тесную ассоциацию данных структурных изменений именно с ЛПН.

Если в ранее проведённых исследованиях обнаруживались ассоциации между выраженностью синдрома ЛПН и фронтально-париетальными структурами или изолированно височными областями, то полученные в текущей работе результаты подчёркивают связь лобно-теменно-височных областей с выраженностью поведенческих симптомов в совокупности, что может помочь сформулировать более полное представление о нейробиологических основах поведенческих нарушений на ранних стадиях когнитивного снижения.

Проведённый анализ данных магнитно-резонансной спектроскопии

выявил значимые различия в метаболическом профиле задней поясной коры у пациентов с МКС с диагностированной деменцией по сравнению с теми, чьё состояние не перешло в деменцию по окончании наблюдения. У пациентов, у которых развилась деменция, отношение NAA/mI в ЗПК было достоверно ниже (1.5 ± 0.2 против 1.8 ± 0.4 , $p=0.0265$), что согласуется с данными метаанализа, где этот показатель оказался наиболее чувствительным для дифференциации МКС и БА (SMD: -0.94 , 95% ДИ: -1.24 — -0.65) [Liu H. et al., 2021]. Снижение NAA связывалось исследователями с потерей нейрональной целостности, тогда как повышение mI — с глиальной активацией и нейровоспалением, а отношение NAA/mI предсказывало нарастающую когнитивную дисфункцию и переход в деменцию [Kantarci K., 2007; Kantarci K. et al., 2007; Tumati S., Martens S., Aleman A., 2013; Song T. et al., 2021].

Нормированный на креатин уровень NAA (NAA/Cr) также оказался исходно ниже у тех пациентов, кто впоследствии перешел в деменцию (1.2 ± 0.1 против 1.3 ± 0.1 , $p=0.0162$). Это согласуется с данными о том, что снижение NAA/Cr ассоциировано с накоплением β -амилоида и тау-патологии, особенно в задней поясной коре и гиппокампе [Kantarci K., Graff Radford, 2013; Wang H. et al., 2015; Liu H. et al., 2021]. В продольных исследованиях было показано, что у пациентов с МКС, которым диагностирована БА, наблюдалось постепенное снижение NAA/Cr в теменных и височных областях, тогда как у «стабильных» пациентов этот показатель оставался неизменным [Modrego P.J., Fayed N., Sarasa M., 2011; Targosz-Gajniak M.G. et al., 2013].

Таким образом, полученные данные убедительно демонстрируют, что лёгкие поведенческие нарушения у пациентов с мягким когнитивным снижением представляют собой не просто психопатологический эпифеномен старения, но интегральный компонент нейродегенеративного процесса, имеющий чёткие клиничко-психопатологические, клиничко-динамические и биологические корреляты. Дименсиональный подход к типологизации синдрома ЛПН, проявляющийся в выделении аффективного и импульсивного

симптомокомплексов, отражает разнородность патогенетических механизмов, лежащих в основе нейробиологических процессов в головном мозге.

Клиническая значимость работы заключается в установлении взаимодополняющей роли когнитивных и поведенческих маркеров в диагностике и прогнозировании деменции. Их комбинация не только повышает точность стратификации риска, но и позволяет более дифференцированно подойти к маршрутизации пациентов с МКС, что критически важно для реализации таргетных профилактических и терапевтических стратегий. Перспективным направлением является интеграция полученных клинических данных с биологическими маркерами. Выявленные изменения иммунологических параметров в плазме крови у пациентов с диагностированной деменцией указывают на роль нейровоспаления в патогенезе нейродегенерации, что вносит вклад в разработку новых терапевтических агентов, основанных на коррекции хронического воспаления у пациентов на додементных этапах заболевания. К тому же, обнаруженные метаболические изменения в задней поясной коре, являющейся узлом дефолтной сети мозга, подчеркивают необходимость разработки методов, направленных на поддержание нейронального метаболизма через модуляцию митохондриальной функции или усиление синаптической пластичности. При этом комбинация МР-спектроскопии с рутинной структурной оценкой МРТ головного мозга может стать основой для создания мультимодальных алгоритмов, позволяющих не только усовершенствовать диагностику, но и мониторировать эффективность вмешательств *in vivo*.

Практические рекомендации диссертационного исследования предполагают трансформацию клинических протоколов ведения пациентов с додементными состояниями. Во-первых, включение стандартизированной оценки ЛПН (например, с использованием опросника MBI-C) в рутинную

диагностику додементных когнитивных нарушений позволит выделить подгруппу «ультравысокого риска», требующую усиленного наблюдения (возможно, более частого чем 1 раз в 6 месяцев). Во-вторых, интеграция количественных нейровизуализационных параметров (визуальных и структурно-морфометрических) с метаболическими и иммунологическими биомаркерами создаст основу для персонализированных прогностических моделей, учитывающих индивидуальный паттерн накопления симптомов и маркеров нейродегенерации. В-третьих, выявленные ассоциации ЛПН с модифицируемыми факторами риска деменции (гиподинамия, социальная изоляция) указывают на необходимость поддержки и дальнейшего расширения комплексных немедикаментозных программ, сочетающих когнитивный тренинг, физическую активность и психотерапевтическую поддержку, что особенно актуально для пациентов с аффективным профилем нарушений, как наиболее распространенным фенотипом синдрома ЛПН.

Перспективы дальнейших исследований лежат в плоскости преодоления ключевых ограничений работы — относительно небольшого размера выборки и малодоступности данных о молекулярных биомаркерах (β -амилоид, тау-белок) нейропатологии. Валидация полученных результатов в независимых многоцентровых когортах с длительным периодом наблюдения позволит уточнить вклад ЛПН в траекторию когнитивного снижения при разных нейропатологических подтипах деменции, встречающихся реже чем БА — ЛВД, ДТЛ и другие. Углубленный анализ взаимодействия поведенческих симптомов с генетическими факторами (например, APP, PSEN1, PSEN2, APOE, PGRN, C9orf72, MAPT и другими генами, связанными с нейродегенеративной патологией) и параметрами нейровоспаления может раскрыть новые патогенетические мишени. Особый интерес представляет изучение временной динамики выявленных поведенческих изменений: определение «точки невозврата», после которой структурно-метаболические сдвиги становятся необратимыми для клинического состояния пациента, и

оценка эффективности вмешательств на доклинических стадиях заболевания.

В заключение, проведённое исследование вносит существенный вклад в понимание роли лёгких поведенческих нарушений как интегрального компонента нейродегенеративного каскада. Установленные закономерности не только подтверждают гетерогенную природу додементных состояний, но и формируют основу для исследований, направленных на переход от симптом-ориентированного к патогенез-ориентированному подходу в диагностике и терапии когнитивных и поведенческих нарушений в пожилом возрасте. Дальнейшая разработка темы должна быть сфокусирована на создании мультидисциплинарных платформ, объединяющих достижения клинической психиатрии, неврологии, нейронауки, биологии и современных методов анализа данных, что позволит перейти от статической констатации рисков к динамическому управлению траекторией когнитивного старения.

ВЫВОДЫ

1. Установлена гетерогенность лёгких поведенческих нарушений (ЛПН) в структуре синдрома мягкого когнитивного снижения (МКС), которые характеризуются полиморфными клиническими проявлениями в виде нерезко выраженных персистирующих аффективных симптомов, нарушений, вызванных снижением самоконтроля (импульсивностью, расторможенностью), а также субпсихотической симптоматики;

2. Выделены два основных клиничко-психопатологических варианта ЛПН, отражающих их клиническую гетерогенность у пациентов с МКС: аффективный и импульсивный;

2.1. Аффективный вариант характеризуется преобладанием стойких субдепрессивных симптомов, эпизодической тревоги и эмоциональной дисрегуляции, а также идеаторных, волевых и поведенческих проявлений апатии;

2.2. Импульсивный вариант характеризуется превалирующими нарушениями контроля за поведением и своими побуждениями, чаще всего представленными заострением характерологических особенностей пациентов;

2.3. Отдельные субпсихотические симптомы в виде идеаторных и перцептивных нарушений отмечались реже других и носили второстепенный характер, чаще у пациентов с импульсивным вариантом ЛПН;

3. Показано, что ЛПН имеют высокую распространённость среди пациентов с синдромом МКС: в исследуемой когорте ЛПН выявлены у 47% пациентов с МКС;

3.1. Аффективный вариант — наиболее распространённый клинический тип ЛПН — обнаружен у 79.2% пациентов с ЛПН. Импульсивный вариант встречается реже — у 20.8% пациентов с ЛПН;

3.2. Установлены связи между наличием ЛПН у пациентов с МКС и

такими факторами, как мужской пол, внебрачный семейный статус, одинокое проживание, употребление алкоголя, низкий уровень физической активности;

4. За период динамического наблюдения (от 6 до 42 мес., в среднем 15.9 мес.) у 25.3% пациентов с синдромом МКС была диагностирована деменция, причём у большинства из них (72.7%) выявлялись ЛПН;

4.1. У лиц с аффективным вариантом ЛПН была диагностирована деменция в 30.8% случаев. Риск развития деменции у таких пациентов оказался в 5.6 раз выше чем у пациентов без ЛПН, а период додементного течения заболевания оказался на 41% короче по сравнению с пациентами без ЛПН;

4.2. Импульсивный вариант ЛПН оказался наиболее неблагоприятным прогностическим фактором: у таких пациентов синдром МКС в 58.3% прогрессировал до стадии деменции. Наличие импульсивного варианта ЛПН повышало риск развития деменции в 5.9 раз, а период до наступления деменции сокращался на 54%, что говорит о наиболее высоком риске прогрессирования заболевания;

4.3. Показано, что выраженность исходных когнитивных нарушений у пациентов с МКС связана с более быстрым развитием деменции: балл МоСА в начале исследования оказался в среднем на 2.7 балла ниже у пациентов с диагностированной впоследствии деменцией, значимость связи в модели была достоверной. Доля гиппокампаляльного варианта амнестического типа синдрома МКС составила 77.2% среди всех случаев деменции, однако после учёта ЛПН в модели связь с исходом оказалась статистически незначимой;

4.4. Получено подтверждение того, что наличие ЛПН служило независимым предиктором развития деменции у пациентов с МКС. После учёта в модели таких факторов, как пол, возраст, образование, тип и выраженность изначального когнитивного дефицита присутствие ЛПН в

начале наблюдения достоверно ускоряет развитие деменции, что свидетельствует о независимой от демографических факторов и когнитивных расстройств значимости ЛПН как раннего предиктора неблагоприятного исхода;

5. При клинико-биологическом обследовании в кросс-секционном и лонгитюдном дизайне у пациентов с ЛПН в структуре МКС выявлены характерные изменения, отражающие участие нейровоспаления и нейродегенерации в патогенезе заболевания;

5.1. У пациентов с диагностированной по итогам наблюдения деменцией установлено снижение активности ЛЭ по мере нарастания когнитивного дефицита в сравнении с пациентами со стабильным течением синдрома МКС, у которых активность ЛЭ в динамике повышалась. Этот показатель, следовательно, может рассматриваться как биомаркер прогрессирования когнитивного дефицита у пациентов с МКС;

5.2. Нейровизуализационное исследование продемонстрировало присутствие исходно более выраженных атрофических изменений в теменно-височных отделах головного мозга у пациентов с ЛПН по сравнению с пациентами без ЛПН;

5.3. В морфометрическом анализе у пациентов с МКС выявлена обратная зависимость между исходной выраженностью ЛПН и толщиной серого вещества в левой верхней лобной, левой средней височной, левой нижней теменной извилинах и правом предклинье головного мозга, что может служить подтверждением прогностической значимости ЛПН в структуре МКС;

5.4. У пациентов с МКС с установленным при динамическом наблюдении диагнозом деменции обнаружены характерные для нейродегенеративных заболеваний исходные изменения концентраций NAA/mI и NAA/tCr в задней поясной коре, что может быть использовано в качестве раннего биомаркера прогрессирования когнитивного дефицита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андросова, Л.В. и др. Прогнозирование динамики мягкого когнитивного снижения по иммунологическим показателям / Л.В. Андросова, Е.В. Пономарева, А.Н. Симонов, С.И. Гаврилова, Т.П. Ключник // Психиатрия. – 2023. – Т. 21 – № 4 – С. 6–15 – doi:10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15.
2. Андросова, Л.В. и др. Маркеры воспаления в крови пациентов с лобно-височной деменцией / Л.В. Андросова, Н.М. Михайлова, Я.Б. Федорова, С.А. Зозуля, Т.П. Ключник // Психиатрия. – 2019. – Т. 17 – № 2 – С. 45–53 – doi:10.30629/2618-6667-2019-17-2-45-53.
3. Андросова, Л.В. и др. Сравнительные характеристики маркеров воспаления при болезни Альцгеймера у мужчин и женщин / Л.В. Андросова, Н.М. Михайлова, С.А. Зозуля, А.Г. Алексеева, Т.П. Ключник // Психиатрия. – 2024. – Т. 22 – № 3 – С. 14–23 – doi:10.30629/2618-6667-2024-22-3-14-23.
4. Боголепова, А.Н. и др. Дорожная карта по оказанию помощи пациенту с болезнью Альцгеймера в России в формате экосистемы: текущие потребности, барьеры и возможные решения (резолуция научно-практической встречи экспертов) / А.Н. Боголепова, Э.В. Бровко, С.И. Гаврилова, М.В. Гантман, Р.О. Древаль, С.Н. Иллариошкин, Е.А. Катунина, К. Консон, Г.П. Костюк, Ю.В. Котовская, О.С. Левин, И.В. Литвиненко, В.Э. Медведев, Э.А. Мхитарян, Н.Г. Незнанов, Е.Ю. Онегина, В.А. Парфенов, О.Н. Ткачева, Е.Ю. Федотова, А.Л. Щеткина, Н.Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122 – № 7 – С. 121 – doi:10.17116/jnevro2022122071121.
5. Боголепова, А.Н. и др. Резолюция Экспертного совета по проблеме ранней диагностики болезни Альцгеймера / А.Н. Боголепова, Е.Е. Васенина, Н.В. Вахнина, С.В. Воробьев, С.И. Гаврилова, А.Ю. Емелин, В.В. Захаров, С.Н. Иллариошкин, О.В. Косивцова, Г.П. Костюк, О.С. Левин, Э.А. Мхитарян, В.А. Парфенов, О.Н. Ткачева, Ю.А. Шпилюкова // Неврология,

нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16 – № 5 – С. 111–119 – doi:10.14412/2074-2711-2024-5-111-119.

6. Будза, В.Г. и др. Клинико-психопатологические особенности органических психических расстройств позднего возраста и организация медико-социальной помощи данному контингенту больных / В.Г. Будза, В.Ф. Друзь, В.А. Медведев, Е.Б. Чалая, Е.Ю. Антохин, Е.О. Воронина // Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины: Сборник научных трудов ученых Оренбургской медицинской академии / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Оренбургская государственная медицинская академия Оренбург: Южный Урал. – 2005. – Т. 31 – С. 415–425.

8. Гаврилова, С.И. и др. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования / С.И. Гаврилова, Я.Б. Федорова, И.Ф. Рощина, Г.И. Коровайцева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107 – № 1 – С. 1–11.

8. Гаврилова, С.И. Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические аспекты / С.И. Гаврилова // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2018. – Т. 1. – С. 89–99.

9. Гаврилова, С.И. Руководство по гериатрической психиатрии / С.И. Гаврилова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2020. – 440 с.

11. Деев И.А. и др. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы / И.А. Деев, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Ю.И. Оськов, А.В. Поликарпов, Е.А. Шелепова. – М.:ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024. – 154 с.

12. Каледа, В.Г. и др. Корреляция клинических и иммунологических показателей при первом приступе юношеского эндогенного психоза / В.Г. Каледа, Т.П. Ключник, З.В. Сарманова, И.Н. Отман, А.М. Дупин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109 – № 1 – С. 16–19.

13. Калын, Я.Б. Клиника инициальных проявлений и особенности последующего течения сенильной деменции / Я.Б. Калын // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1989. – Т. 89 – № 9 – С. 78–85.

14. Ключник, Т.П. и др. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии / Т.П. Ключник, Т.М. Сиряченко, З.В. Сарманова, И.Н. Отман, А.М. Дупин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109 – № 4 – С. 55–58.

15. Ключник, Т.П. и др. Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера / Т.П. Ключник, Л.В. Андросова, Н.М. Михайлова, И.В. Колыхалов, С.А. Зозуля, А.Н. Дупин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117 – № 7 – С. 74 – doi:10.17116/jnevro20171177174-79.

16. Коберская, Н.Н. и др. Магнитно-резонансная морфометрия объема головного мозга, медиальных отделов височных долей и гиппокампа у пациентов среднего возраста с доумеренным когнитивным снижением / Н.Н. Коберская, В.А. Перепелов, Д.С. Смирнов, В.Н. Гридин, Н.Н. Яхно // Российский неврологический журнал. – 2023. – Т. 28 – № 3 – С. 22–27 – doi:10.30629/2658-7947-2023-28-3-22-27.

16. Колыхалов, И.В. Некогнитивные психопатологические симптомы как ранние проявления деменции: диагностика и терапия / И.В. Колыхалов // Фарматека. – 2018. – Т. 367. – № 14. – С. 52–58. – doi:https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.14.52-58.

19. Костюк, Г.П. и др. Динамика когнитивных функций при использовании реабилитационной программы когнитивного тренинга / Г.П. Костюк, А.Ш. Тхостов, А.А. Скворцов, М.С. Ковязина, М.В. Курмышев, А.Н. Гусев, А.В. Андрющенко, Н.А. Варако, В.Б. Савилов, А.Е. Кремлев, Н.Г. Осипова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124 – № 5 – С. 102 – doi:10.17116/jnevro2024124051102.

21. Литвиненко, И.В. и др. Черепно-мозговая травма как фактор риска болезни Альцгеймера и возможности патогенетической терапии / И.В. Литвиненко, К.М. Наумов, В.Ю. Лобзин, А.Ю. Емелин, П.С. Дынин, К.А. Колмакова, В.О. Никишин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124 – № 1 – С. 45–54 – doi:10.17116/jnevro202412401145.

22. Лобзин, В.Ю. и др. Ночная артериальная гипертензия как фактор риска развития болезни Альцгеймера / В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова, А.Ю. Емелин, К.М. Наумов // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39 – № S3-2 – С. 91–95.

23. Мельник, А.А. и др. Мягкое когнитивное снижение с психопатологическими симптомами (обзор литературы) [Электронный ресурс] / А.А. Мельник, К.П. Дик, О.В. Сердюк, А.П. Сиденкова, А.С. Ромашова, А.К. Хацкевич, Л.А. Салькова, А.С. Фомина, Ю.А. Агафонова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2023. – № 2(119) – doi:10.26617/1810-3111-2023-2(119)-70-77.

21. Нартикова, В.Ф., Пасхина, Т.С. Унифицированный метод определения активности $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы) / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Вопросы медицинской химии. – 1979. – Т. 25. – № 4. – С. 494–499.

22. Парфенов, В.А. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15. – № 1. – С. 97–102. – doi:10.14412/2074-2711-2023-1-97-102.

23. Пономарева, Е.В., Крынский, С.А., Гаврилова, С.И. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа: клинико-иммунологические корреляции / Е.В. Пономарева, С.А. Крынский, С.И. Гаврилова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 10. – С. 16. – doi:10.17116/jnevro202112110216.

24. Сердюк, О.В., Сиденкова, А.П., Хилюк, Д.А. Клинико-

динамические особенности и прогностическое значение некогнитивных психопатологических симптомов при синдроме мягкого когнитивного снижения / О.В. Сердюк, А.П. Сиденкова, Д.А. Хилюк // Психиатрия. – 2021. – Т. 19. – № 2. – С. 17–28. – doi:10.30629/2618-6667-2021-19-2-17-28.

22. Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2030 года : Распоряжение Правительства РФ от 7 апреля 2025 г. № 830-р // Правительство РФ : сайт. URL: <http://static.government.ru/media/files/3s71wNjjcii0hB2DJxdhBlAJawkT1SBE.pdf> (дата обращения: 10.04.2025)

23. О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года : указ Президента РФ от 07.05.2024 N 309 // Президент РФ: сайт. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202405070015> (дата обращения: 01.01.2025).

27. Черкасов, Н.С., Колыхалов И.В. Диагностические подходы к оценке субклинических нейропсихических симптомов у пациентов с мягким когнитивным снижением / Черкасов Н.С., Колыхалов И.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124. – № 4. – С. 49. – doi:10.17116/jnevro202412404249.

28. Шахматов, Н.Ф. Психическое старение: счастливое и болезненное / Н.Ф. Шахматов. – Москва: Медицина, 1996. – 302 с.

29. Штернберг, Э.Я. Геронтологическая психиатрия [Электронный ресурс] / Э.Я. Штернберг. – Москва: Медицина, 1997. – 216 с. – URL: https://www.psychiatry.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/Stainberg_geron.pdf (дата обращения: 01.01.2025).

30. Яровая, Г., Доценко, В., Нешкова, Е. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее определения в плазме крови человека / Г. Яровая, В. Доценко, Е. Нешкова // Информационный бюллетень. – 1995. – Т. 1. – С. 16–18.

31. Alboukadel, K. ggpubr: “ggplot2” Based Publication Ready Plots. R package version 0.6.0 [Электронный ресурс] / K. Alboukadel. – 2023. – URL: <https://CRAN.R-project.org/package=ggpubr> (accessed: 10.11.2024).
32. Alzheimer Europe Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe [Электронный ресурс] / Alzheimer Europe. – Luxembourg: Alzheimer Europe, 2019. – 102 p. – URL: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf (accessed: 01.01.2025).
33. Alzheimer’s Association 2024 Alzheimer’s disease facts and figures / Alzheimer’s Association // Alzheimer’s & Dementia. – 2024. – Vol. 20. – № 5. – P. 3708–3821. – doi:10.1002/alz.13809.
34. Andrews, S.J. Association of Alzheimer’s genetic loci with mild behavioral impairment / S.J. Andrews, Z. Ismail, K.J. Anstey, M. Mortby // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2018. – Vol. 177. – № 8. – P. 727–735. – doi:10.1002/ajmg.b.32684.
35. Angelopoulou, E. Exploring the Genetic Landscape of Mild Behavioral Impairment as an Early Marker of Cognitive Decline: An Updated Review Focusing on Alzheimer’s Disease / E. Angelopoulou, C. Koros, A. Hatzimanolis, L. Stefanis, N. Scarmeas, S.G. Papageorgiou // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25. – № 5. – P. 2645. – doi:10.3390/ijms25052645.
36. Apostolova, L.G., Cummings, J.L. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature / L.G. Apostolova, J.L. Cummings // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. – 2008. – T. 25. – № 2. – C. 115–126. – doi:10.1159/000112509.
37. Banks, S.J. et al. The Alzheimer’s Disease Cooperative Study Prevention Instrument Project: Longitudinal Outcome of Behavioral Measures as Predictors of Cognitive Decline / S.J. Banks, R. Raman, F. He, D.P. Salmon, S. Ferris, P. Aisen, J. Cummings // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra. – 2014. – T. 4. – № 3. – C. 509–516. – doi:10.1159/000357775.

38. Barnes, J. et al. A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease / J. Barnes, J.W. Bartlett, L.A. van de Pol, C.T. Loy, R.I. Scahill, C. Frost, P. Thompson, N.C. Fox // *Neurobiology of Aging*. – 2009. – T. 30. – № 11. – С. 1711–1723. – doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.010.

39. Bates, D. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4 [Электронный ресурс] / D. Bates, M. Mächler, B. Bolker, S. Walker // *Journal of Statistical Software*. – 2015. – Vol. 67. – № 1. – doi:10.18637/jss.v067.i01.

40. Blanche, P., Dartigues, J., Jacqmin-Gadda, H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks / P. Blanche, J. Dartigues, H. Jacqmin-Gadda // *Statistics in Medicine*. – 2013. – Vol. 32. – № 30. – P. 5381–5397. – doi:10.1002/sim.5958.

41. Blasutto, B., Fattapposta, F., Casagrande, M. Mild Behavioral Impairment and cognitive functions: A systematic review and meta-analysis / B. Blasutto, F. Fattapposta, M. Casagrande // *Ageing Research Reviews*. – 2025. – Vol. 105. – P. 102668. – doi:10.1016/j.arr.2025.102668.

42. Bonk, S. APOE ϵ 4 in Depression-Associated Memory Impairment—Evidence from Genetic and MicroRNA Analyses / S. Bonk, K. Kirchner, S. Ameling, L. Garvert, H. Völzke, M. Nauck, U. Völker, H.J. Grabe, S. Van Der Auwera // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 1560. – doi:10.3390/biomedicines10071560.

43. Brodaty, H. et al. Progression from mild cognitive impairment to dementia: A 3-year longitudinal study / H. Brodaty, M.H. Connors, D. Ames, M. Woodward // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2014. – T. 48. – № 12. – С. 1137–1142. – doi:10.1177/0004867414536237.

44. Buhl, E. Effects of Eph/ephrin signalling and human Alzheimer's disease-associated EphA1 on *Drosophila* behaviour and neurophysiology / E. Buhl, Y.A. Kim, T. Parsons, B. Zhu, I. Santa-Maria, R. Lefort, J.J.L. Hodge // *Neurobiology of Disease*. – 2022. – Vol. 170. – P. 105752. –

doi:10.1016/j.nbd.2022.105752.

45. Burhanullah, M.H. Neuropsychiatric Symptoms as Risk Factors for Cognitive Decline in Clinically Normal Older Adults: The Cache County Study / M.H. Burhanullah, J.T. Tschanz, M.E. Peters, J.-M. Leoutsakos, J. Matyi, C.G. Lyketsos, M.A. Nowrangi, P.B. Rosenberg // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – Elsevier BV, 2020. – Vol. 28. – № 1. – P. 64–71. – doi:10.1016/j.jagp.2019.03.023.

46. Canevelli, M. et al. Mild behavioral impairment: Ethical, methodological and clinical reflections / M. Canevelli, A. Blasimme, N. Vanacore, G. Bruno, M. Cesari // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – Elsevier Ltd, 2016. – T. 69. – C. 402–403. – doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.025.

47. Cerejeira, J., Lagarto, L., Mukaetova-Ladinska, E.B. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia [Электронный ресурс] / J. Cerejeira, L. Lagarto, E.B. Mukaetova-Ladinska // *Frontiers in Neurology*. – 2012. – T. 3. – doi:10.3389/fneur.2012.00073.

48. Chen, S. et al. Voxelwise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline Using Activation Likelihood Estimation / S. Chen, W. Xu, C. Xue, G. Hu, W. Ma, W. Qi, L. Dong, X. Lin, J. Chen // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2020. – T. 77. – № 4. – C. 1495–1512. – doi:10.3233/JAD-200659.

49. Chen, Y.-X. et al. Diagnosis and Treatment for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements / Y.-X. Chen, N. Liang, X.-L. Li, S.-H. Yang, Y.-P. Wang, N.-N. Shi // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – T. 12. – C. 719849. – doi:10.3389/fneur.2021.719849.

50. Creese, B. et al. Mild Behavioral Impairment as a Marker of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults / B. Creese, H. Brooker, Z. Ismail, K.A. Wesnes, A. Hampshire, Z. Khan, M. Megalogeni, A. Corbett, D. Aarsland, C. Ballard // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – Elsevier Inc., 2019. – T. 27.

– № 8. – С. 823–834. – doi:10.1016/j.jagp.2019.01.215.

51. Creese, B. et al. Genetic risk for alzheimer’s disease, cognition, and mild behavioral impairment in healthy older adults / B. Creese, R. Arathimos, H. Brooker, D. Aarsland, A. Corbett, C. Lewis, C. Ballard, Z. Ismail // *Alzheimer’s and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. – John Wiley and Sons Inc, 2021a. – Т. 13. – № 1. – doi:10.1002/DAD2.12164.

52. Creese, B. Genetic risk for Alzheimer’s disease, cognition, and mild behavioral impairment in healthy older adults / B. Creese, R. Arathimos, H. Brooker, D. Aarsland, A. Corbett, C. Lewis, C. Ballard, Z. Ismail // *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. – 2021b. – Vol. 13. – № 1. – P. e12164. – doi:10.1002/dad2.12164.

53. Creese, B. Late-life onset psychotic symptoms and incident cognitive impairment in people without dementia: Modification by genetic risk for Alzheimer’s disease / B. Creese, R. Arathimos, D. Aarsland, C. Ballard, H. Brooker, A. Hampshire, A. Corbett, Z. Ismail // *Alzheimer’s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. – 2023. – Vol. 9. – № 2. – P. e12386. – doi:10.1002/trc2.12386.

54. Creese, B., Ismail, Z. Mild behavioral impairment: measurement and clinical correlates of a novel marker of preclinical Alzheimer’s disease / B. Creese, Z. Ismail. – 2021. – doi:10.1186/s13195-021-00949-7.

55. Cummings, J.L. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia / J.L. Cummings, M. Mega, K. Gray, S. Rosenberg-Thompson, D.A. Carusi, J. Gornbein // *Neurology*. – Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 1994. – Vol. 44. – № 12. – P. 2308–2308. – doi:10.1212/wnl.44.12.2308.

56. Cummings, J. The Role of Neuropsychiatric Symptoms in Research Diagnostic Criteria for Neurodegenerative Diseases / J. Cummings // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – Elsevier Inc., 2020. – С. 1–9. – doi:10.1016/j.jagp.2020.07.011.

57. Derby, C.A. Screening for predementia AD: Time-dependent operating characteristics of episodic memory tests / C.A. Derby, L.C. Burns, C. Wang, M.J. Katz, M.E. Zimmerman, G. L'Italien, Z. Guo, R.M. Berman, R.B. Lipton // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80. – № 14. – P. 1307–1314. – doi:10.1212/WNL.0b013e31828ab2c9.

58. Desikan, R.S. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest / R.S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl, B.T. Quinn, B.C. Dickerson, D. Blacker, R.L. Buckner, A.M. Dale, R.P. Maguire, B.T. Hyman, M.S. Albert, R.J. Killiany // *NeuroImage*. – 2006. – Vol. 31. – № 3. – P. 968–980. – doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021.

59. Di Muzio, B., Walizai, T., Botz, B. Global cortical atrophy scale [Электронный ресурс] / B. Di Muzio, T. Walizai, B. Botz // *Radiopaedia.org*. – Radiopaedia.org, 2015. – doi:10.53347/rID-37584.

60. Dillon, C. Behavioral symptoms related to cognitive impairment / C. Dillon, Serrano, Castro, Heisecke, Taragano, P. Perez Leguizamon // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – Informa UK Limited, 2013. – P. 1443. – doi:10.2147/ndt.s47133.

61. Donato, R. et al. Functions of S100 proteins / R. Donato, B.R. Cannon, G. Sorci, F. Riuzzi, K. Hsu, D.J. Weber, C.L. Geczy // *Current Molecular Medicine*. – 2013. – T. 13. – № 1. – C. 24–57.

62. Donovan, N.J. Subjective Cognitive Concerns and Neuropsychiatric Predictors of Progression to the Early Clinical Stages of Alzheimer Disease / N.J. Donovan, R.E. Amariglio, A.S. Zoller, R.K. Rudel, T. Gomez-Isla, D. Blacker, B.T. Hyman, J.J. Locascio, K.A. Johnson, R.A. Sperling, G.A. Marshall, D.M. Rentz // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2014. – Vol. 22. – № 12. – P. 1642–1651. – doi:10.1016/j.jagp.2014.02.007.

63. Ebrahim, I. et al. Longitudinal associations of emergent and persistent affective dysregulation symptoms with incident dementia in dementia-free older adults / I. Ebrahim, M. Ghahremani, E.E. Smith, R. Camicioli, Z. Ismail //

Alzheimer's & Dementia. – 2023. – T. 19. – № S4. – doi:10.1002/alz.067026.

64. Ebrahim, I.M. Effects of race, baseline cognition, and APOE on the association of affective dysregulation with incident dementia: A longitudinal study of dementia-free older adults / I.M. Ebrahim, M. Ghahremani, R. Camicioli, E.E. Smith, Z. Ismail // *Journal of Affective Disorders*. – 2023. – Vol. 332. – P. 9–18. – doi:10.1016/j.jad.2023.03.074.

65. Elefante, C. et al. Mild Behavioral Impairment in Psychogeriatric Patients: Clinical Features and Psychopathology Severity / C. Elefante, G.E. Brancati, Z. Ismail, S. Ricciardulli, M.F. Beatino, V. Lepri, A. Famà, E. Ferrari, L. Giampietri, F. Baldacci, R. Ceravolo, I. Maremmani, L. Lattanzi, G. Perugi // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023a. – T. 12. – № 16. – C. 5423. – doi:10.3390/jcm12165423.

66. Elefante, C. Mild Behavioral impairment (MBI) and late-life psychiatric disorders: Differential clinical features and outcomes. / C. Elefante, G.E. Brancati, F. Baldacci, L. Lattanzi, R. Ceravolo, G. Perugi // *International Psychogeriatrics*. – 2023b. – Vol. 35. – P. 27–28. – doi:10.1017/S1041610223001898.

67. Fan, S. Mild behavioral impairment is related to frailty in non-dementia older adults: a cross-sectional study / S. Fan, X. Liang, T. Yun, Z. Pei, B. Hu, Z. Ismail, Z. Yang, F. Xu // *BMC Geriatrics*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 510. – doi:10.1186/s12877-020-01903-2.

68. Fang, W. APOE4 genotype exacerbates the depression-like behavior of mice during aging through ATP decline / W. Fang, N. Xiao, G. Zeng, D. Bi, X. Dai, X. Mi, Q. Ye, X. Chen, J. Zhang // *Translational Psychiatry*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 507. – doi:10.1038/s41398-021-01631-0.

69. Fernandez-Martínez, M. et al. P1-148: Neuropsychiatric symptoms in amnesic mild cognitive impairment: Increased risk and faster progression to dementia / M. Fernandez-Martínez, J.J. Zarranz Imirizaldu, J. Somme, A.M. Salazar // *Alzheimer's & Dementia*. – 2011. – T. 7. – C. S159–S159. –

doi:10.1016/j.jalz.2011.05.428.

70. Finkel, S.I. et al. Behavioral and Psychological Signs and Symptoms of Dementia: A Consensus Statement on Current Knowledge and Implications for Research and Treatment / S.I. Finkel, S. Miller, J.C. e Silva, G. Cohen, N. Sartorius // *International Psychogeriatrics*. – Elsevier, 1997. – T. 8. – C. 497–500. – doi:10.1017/S1041610297003943.

71. Fischl, B. FreeSurfer / B. Fischl // *NeuroImage*. – 2012. – Vol. 62. – № 2. – P. 774–781. – doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.

72. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *Journal of Psychiatric Research*. – 1975. – Vol. 12. – № 3. – P. 189–198. – doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.

73. Forrester, S.N. et al. Patterns of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and risk of dementia / S.N. Forrester, J.J. Gallo, G.S. Smith, J.M.S. Leoutsakos // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2016. – T. 24. – № 2. – C. 117–125. – doi:10.1016/j.jagp.2015.05.007.

74. Fox, J., Weisberg, S. An R Companion to Applied Regression / J. Fox, S. Weisberg. – Third Ed. – Thousand Oaks CA: Sage, 2019.

75. Freud, T. et al. Validation of the Russian Version of the MoCA Test as a Cognitive Screening Instrument in Cognitively Asymptomatic Older Individuals and Those With Mild Cognitive Impairment / T. Freud, A. Vostrikov, T. Dwolatzky, B. Punchik, Y. Press // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – T. 7. – C. 447. – doi:10.3389/fmed.2020.00447.

76. Gaillard, F., Deng, F., Yasin, W. Fazekas scale for white matter lesions [Электронный ресурс] / F. Gaillard, F. Deng, W. Yasin // *Radiopaedia.org*. – Radiopaedia.org, 2014. – doi:10.53347/rID-28447.

77. Gaillard, F., Jayanti, S., Rasuli, B. Neurodegenerative MRI brain (an approach) [Электронный ресурс] / F. Gaillard, S. Jayanti, B. Rasuli // *Radiopaedia.org*. – Radiopaedia.org, 2014. – doi:10.53347/rID-28361.

78. Gaillard, F., Pantazi, E., Knipe, H. Medial temporal lobe atrophy score [Электронный ресурс] / F. Gaillard, E. Pantazi, H. Knipe // Radiopaedia.org. – Radiopaedia.org, 2014. – doi:10.53347/rID-28451.

79. Gao, Y. ZCWPW1 is associated with late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese: a replication study and meta-analyses / Y. Gao, M.-S. Tan, H.-F. Wang, W. Zhang, Z.-X. Wang, T. Jiang, J.-T. Yu, L. Tan // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 15. – P. 20305–20311. – doi:10.18632/oncotarget.7945.

80. Gatchel, J.R. Longitudinal Association of Depression Symptoms With Cognition and Cortical Amyloid Among Community-Dwelling Older Adults / J.R. Gatchel, J.S. Rabin, R.F. Buckley, J.J. Locascio, Y.T. Quiroz, H.-S. Yang, P. Vannini, R.E. Amariglio, D.M. Rentz, M. Properzi, N.J. Donovan, D. Blacker, K.A. Johnson, R.A. Sperling, G.A. Marshall, for the Harvard Aging Brain Study // *JAMA Network Open*. – American Medical Association (AMA), 2019. – Vol. 2. – № 8. – P. e198964. – doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8964.

81. Gauthier, S., Baumgarten, M., Becker, R. Dementia Behavior Disturbance Scale / S. Gauthier, M. Baumgarten, R. Becker // *International Psychogeriatrics*. – 1997. – Vol. 8. – P. 325–327. – doi:10.1017/S1041610297003566.

82. Gavrilova, S.I. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761® in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial / S.I. Gavrilova, U.W. Preuss, J.W.M. Wong, R. Hoerr, R. Kaschel, N. Bachinskaya, the GIMCIPlus Study Group // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – Wiley, 2014. – Vol. 29. – № 10. – P. 1087–1095. – doi:10.1002/gps.4103.

83. Geda, Y.E. Baseline Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study / Y.E. Geda, R.O. Roberts, M.M. Mielke, D.S. Knopman, T.J.H. Christianson, V.S. Pankratz, B.F. Boeve, O. Sochor, E.G. Tangalos, R.C. Petersen, W.A. Rocca // *American Journal of Psychiatry*. – 2014a. – Vol. 171. – № 5. – P. 572–581. –

doi:10.1176/appi.ajp.2014.13060821.

84. Geda, Y.E. et al. Baseline Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study / Y.E. Geda, R.O. Roberts, M.M. Mielke, D.S. Knopman, T.J.H. Christianson, V.S. Pankratz, B.F. Boeve, O. Sochor, E.G. Tangalos, R.C. Petersen, W.A. Rocca // *American Journal of Psychiatry*. – American Psychiatric Publishing, 2014b. – T. 171. – № 5. – С. 572–581. – doi:10.1176/appi.ajp.2014.13060821.

85. Ghahremani, M. Plasma Phosphorylated Tau at Threonine 181 and Neuropsychiatric Symptoms in Preclinical and Prodromal Alzheimer Disease [Электронный ресурс] / M. Ghahremani, M. Wang, H.-Y. Chen, H. Zetterberg, E. Smith, Z. Ismail, for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative* // *Neurology*. – 2023. – Vol. 100. – № 7. – doi:10.1212/WNL.0000000000201517.

86. Gill, S. et al. Neural correlates of the impulse dyscontrol domain of mild behavioral impairment / S. Gill, M. Wang, P. Mouches, D. Rajashekar, T. Sajobi, F.P. Macmaster, E.E. Smith, N.D. Forkert, Z. Ismail. – 2021. – doi:10.1002/gps.5540.

87. Gosselin, P. Temporal associations between treated and untreated hearing loss and mild behavioral impairment in older adults without dementia / P. Gosselin, D.X. Guan, E.E. Smith, Z. Ismail // *Alzheimer’s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. – 2023. – Vol. 9. – № 4. – P. e12424. – doi:10.1002/trc2.12424.

88. Grober, E. Free and Cued Selective Reminding Identifies Very Mild Dementia in Primary Care / E. Grober, A.E. Sanders, C. Hall, R.B. Lipton // *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. – 2010. – Vol. 24. – № 3. – P. 284–290. – doi:10.1097/WAD.0b013e3181cfc78b.

89. Guan, D.X. Persistence of neuropsychiatric symptoms and dementia prognostication: A comparison of three operational case definitions of mild behavioral impairment / D.X. Guan, E.E. Smith, G.B. Pike, Z. Ismail // *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. – 2023. – Vol. 15. –

№ 4. – P. e12483. – doi:10.1002/dad2.12483.

90. Guan, D.X. Neuropsychiatric symptoms: Risk factor or disease marker? A study of structural imaging biomarkers of Alzheimer's disease and incident cognitive decline / D.X. Guan, T. Rehman, S. Nathan, R. Durrani, O. Potvin, S. Duchesne, G.B. Pike, E.E. Smith, Z. Ismail // *Human Brain Mapping*. – 2024. – Vol. 45. – № 13. – P. e70016. – doi:10.1002/hbm.70016.

91. Hachinski, V.C. Cerebral Blood Flow in Dementia / V.C. Hachinski, L.D. Iliff, E. Zilhka, G.H. Du Boulay, V.L. McAllister, J. Marshall, R.W.R. Russell, L. Symon // *Archives of Neurology*. – 1975. – Vol. 32. – № 9. – P. 632–637. – doi:10.1001/archneur.1975.00490510088009.

92. Hubeaux, S., Rufibach, K. SurvRegCensCov: Weibull Regression for a Right-Censored Endpoint with Interval-Censored Covariate / S. Hubeaux, K. Rufibach. – 2023.

93. Ishikawa, K.M. The prevalence of mild cognitive impairment by aspects of social isolation / K.M. Ishikawa, J. Davis, J.J. Chen, E. Lim // *PLOS ONE* / ed. by S. Pilleron. – 2022. – Vol. 17. – № 6. – P. e0269795. – doi:10.1371/journal.pone.0269795.

94. Ismail, Z. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment / Z. Ismail, E.E. Smith, Y. Geda, D. Sultzer, H. Brodaty, G. Smith, L. Agüera-Ortiz, R. Sweet, D. Miller, C.G. Lyketsos, ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area // *Alzheimer's & Dementia*. – 2016. – Vol. 12. – № 2. – P. 195–202. – doi:10.1016/j.jalz.2015.05.017.

95. Ismail, Z. et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations / Z. Ismail, L. Agüera-Ortiz, H. Brodaty, A. Cieslak, J. Cummings, C.E. Fischer, S. Gauthier, Y.E. Geda, N. Herrmann, J. Kanji, K.L. Lanctôt, D.S. Miller, M.E. Mortby, C.U. Onyike, P.B. Rosenberg, E.E. Smith, G.S. Smith, D.L. Sultzer, C. Lyketsos // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2017. – T. 56. – № 3. – C. 929–938.

– doi:10.3233/JAD-160979.

96. Ismail, Z. et al. Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: Exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria / Z. Ismail, J. Gatchel, D.R. Bateman, R. Barcelos-Ferreira, M. Chantillon, J. Jaeger, N.J. Donovan, M.E. Mortby // *International Psychogeriatrics*. – 2018. – T. 30. – № 2. – С. 185–196. – doi:10.1017/S1041610217001880.

97. Ismail, Z. et al. Mild Behavioral Impairment and Subjective Cognitive Decline Predict Cognitive and Functional Decline / Z. Ismail, A. McGirr, S. Gill, S. Hu, N.D. Forkert, E.E. Smith // *Journal of Alzheimer's Disease* / под ред. C. Abbate. – 2021. – Т. 80. – № 1. – С. 459–469. – doi:10.3233/JAD-201184.

98. Ismail, Z. Optimizing detection of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a 4-year biomarker study of mild behavioral impairment in ADNI and MEMENTO / Z. Ismail, R. Leon, B. Creese, C. Ballard, P. Robert, E.E. Smith // *Molecular Neurodegeneration*. – 2023. – Vol. 18. – № 1. – P. 50. – doi:10.1186/s13024-023-00631-6.

99. Jack, C.R. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup / C.R. Jack, J.S. Andrews, T.G. Beach, T. Buracchio, B. Dunn, A. Graf, O. Hansson, C. Ho, W. Jagust, E. McDade, J.L. Molinuevo, O.C. Okonkwo, L. Pani, M.S. Rafii, P. Scheltens, E. Siemers, H.M. Snyder, R. Sperling, C.E. Teunissen, M.C. Carrillo // *Alzheimer's & Dementia*. – 2024. – Vol. 20. – № 8. – P. 5143–5169. – doi:10.1002/alz.13859.

100. Jalal, H. Cholinesterase-inhibitor Associated Mania: A Case Report and Literature Review / H. Jalal, A. Ganesh, R. Lau, J. Lysack, Z. Ismail // *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. – 2014. – Vol. 41. – № 2. – P. 278–280. – doi:10.1017/S0317167100016735.

101. Kantarci, K. 1H magnetic resonance spectroscopy in dementia / K. Kantarci // *British Journal of Radiology*. – 2007. – Т. 80. – № SPEC. ISS. 2. – С. 146–152. – doi:10.1259/bjr/60346217.

102. Kantarci, K. Longitudinal 1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease / K. Kantarci, S.D. Weigand, R.C. Petersen, B.F. Boeve, D.S. Knopman, J. Gunter, D. Reyes, M. Shiung, P.C. O’Brien, G.E. Smith, R.J. Ivnik, E.G. Tangalos, C.R. Jack // *Neurobiology of Aging*. – 2007. – Vol. 28. – № 9. – P. 1330–1339. – doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.018.

103. Kantarci, K. MRI and MRS predictors of mild cognitive impairment in a population-based sample / K. Kantarci, S.D. Weigand, S.A. Przybelski, G.M. Preboske, V.S. Pankratz, P. Vemuri, M.L. Senjem, M.C. Murphy, J.L. Gunter, M.M. Machulda, R.J. Ivnik, R.O. Roberts, B.F. Boeve, W.A. Rocca, D.S. Knopman, R.C. Petersen, C.R. Jack // *Neurology*. – Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2013. – Vol. 81. – № 2. – P. 126–133. – doi:10.1212/wnl.0b013e31829a3329.

104. Kantarci, K., Graff Radford Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer’s disease / K. Kantarci, Graff Radford // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2013. – P. 687. – doi:10.2147/NDT.S35440.

105. Kassam, F. et al. Cognitive profile of mild behavioral impairment in Brain Health Registry participants / F. Kassam, H. Chen, R.L. Nosheny, A. McGirr, T. Williams, N. Ng, M. Camacho, R.S. Mackin, M.W. Weiner, Z. Ismail // *medRxiv*. – 2021. – C. 2021.07.19.21260787. – doi:10.1101/2021.07.19.21260787.

106. Kassambara, A. rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. R package version 0.7.2 [Электронный ресурс] / A. Kassambara. – 2023. – URL: <https://CRAN.R-project.org/package=rstatix> (accessed: 10.11.2024).

107. Kassambara, A., Kosinski, M., Biecek, P. survminer: Drawing Survival Curves using “ggplot2” / A. Kassambara, M. Kosinski, P. Biecek. – 2024.

108. Kianimehr, G., Fatehi, F., Noroozian, M. Prevalence of mild behavioral impairment in patients with mild cognitive impairment / G. Kianimehr, F. Fatehi, M. Noroozian // *Acta Neurologica Belgica*. – 2022. – T. 122. – № 6. – C. 1493–1497. – doi:10.1007/s13760-021-01724-z.

109. Kim, J.W. Clinical Dementia Rating Orientation Score as an Excellent Predictor of the Progression to Alzheimer’s Disease in Mild Cognitive Impairment

/ J.W. Kim, M.S. Byun, B.K. Sohn, D. Yi, E.H. Seo, Y.M. Choe, S.G. Kim, H.J. Choi, J.H. Lee, I.S. Chee, J.I. Woo, D.Y. Lee // *Psychiatry Investigation*. – Korean Neuropsychiatric Association, 2017. – Vol. 14. – № 4. – P. 420. – doi:10.4306/pi.2017.14.4.420.

110. Köhler, S. et al. Cognitive Decline and Dementia Risk in Older Adults With Psychotic Symptoms: A Prospective Cohort Study / S. Köhler, J. Allardyce, F.R.J. Verhey, I.G. McKeith, F. Matthews, C. Brayne, G.M. Savva // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – Elsevier, 2013. – T. 21. – № 2. – C. 119–128. – doi:10.1016/J.JAGP.2012.10.010.

111. Kørner, A. et al. Acute and transient psychosis in old age and the subsequent risk of dementia: A nationwide register-based study / A. Kørner, A.G. Lopez, L. Lauritzen, P.K. Andersen, L.V. Kessing // *Geriatrics & Gerontology International*. – John Wiley & Sons, Ltd, 2009. – T. 9. – № 1. – C. 62–68. – doi:https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2009.00505.x.

112. Kuznetsova, A., Brockhoff, P.B., Christensen, R.H.B. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models [Электронный ресурс] / A. Kuznetsova, P.B. Brockhoff, R.H.B. Christensen // *Journal of Statistical Software*. – 2017. – Vol. 82. – № 13. – doi:10.18637/jss.v082.i13.

113. Lanctôt, K.L. et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions / K.L. Lanctôt, L. Agüera-Ortiz, H. Brodaty, P.T. Francis, Y.E. Geda, Z. Ismail, G.A. Marshall, M.E. Mortby, C.U. Onyike, P.R. Padala, A.M. Politis, P.B. Rosenberg, E. Siegel, D.L. Sultzer, E.H. Abraham // *Alzheimer's and Dementia*. – 2017. – T. 13. – № 1. – C. 84–100. – doi:10.1016/j.jalz.2016.05.008.

114. Lenth, R.V. emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means / R.V. Lenth. – 2025.

115. Leoutsakos, J.-M.S. et al. Latent Classes of Neuropsychiatric Symptoms in NACC Controls and Conversion to Mild Cognitive Impairment or Dementia / J.-M.S. Leoutsakos, S.N. Forrester, Constantine.G. Lyketsos, G.S. Smith

// *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2015. – T. 48. – № 2. – С. 483–493. – doi:10.3233/JAD-150421.

116. Liew, T.M. Symptom Clusters of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Their Comparative Risks of Dementia: A Cohort Study of 8530 Older Persons / T.M. Liew // *Journal of the American Medical Directors Association*. – Elsevier BV, 2019. – Vol. 20. – № 8. – P. 1054.e1-1054.e9. – doi:10.1016/j.jamda.2019.02.012.

117. Liu, H. et al. Meta-Analysis of Neurochemical Changes Estimated via Magnetic Resonance Spectroscopy in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease / H. Liu, D. Zhang, H. Lin, Q. Zhang, L. Zheng, Y. Zheng, X. Yin, Z. Li, S. Liang, S. Huang // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2021. – T. 13. – С. 738971. – doi:10.3389/fnagi.2021.738971.

118. Liu, Y. Association between NME8 Locus Polymorphism and Cognitive Decline, Cerebrospinal Fluid and Neuroimaging Biomarkers in Alzheimer's Disease / Y. Liu, J.-T. Yu, H.-F. Wang, X.-K. Hao, Y.-F. Yang, T. Jiang, X.-C. Zhu, L. Cao, D.-Q. Zhang, L. Tan // *PLoS ONE* / ed. by P.A. Adlard. – 2014. – Vol. 9. – № 12. – P. e114777. – doi:10.1371/journal.pone.0114777.

119. Livingston, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission / G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, C. Brayne, A. Burns, J. Cohen-Mansfield, C. Cooper, S.G. Costafreda, A. Dias, N. Fox, L.N. Gitlin, R. Howard, H.C. Kales, M. Kivimäki, E.B. Larson, A. Ogunniyi, V. Orgeta, K. Ritchie, K. Rockwood, E.L. Sampson, Q. Samus, L.S. Schneider, G. Selbæk, L. Teri, N. Mukadam // *Lancet* (London, England). – 2020. – T. 396. – № 10248. – С. 413–446. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

120. Lyketsos, C.G. et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study / C.G. Lyketsos, O. Lopez, B. Jones, A.L. Fitzpatrick, J.C. Breitner, S. Dekosky // *Journal of the American Medical Association*. – 2002. – T. 288. – № 12.

– C. 1475–1483.

121. Macedo, A.C. Modeling the progression of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease with PET-based Braak staging / A.C. Macedo, J. Therriault, C. Tissot, É. Aumont, S. Servaes, N. Rahmouni, J. Fernandez-Arias, F.Z. Lussier, Y.-T. Wang, K.P. Ng, M. Vermeiren, G. Bezgin, K.Q. Socualaya, J. Stevenson, S.A. Hosseini, M. Chamoun, J.P. Ferrari-Souza, P.C.L. Ferreira, B. Bellaver, D.T. Leffa, P. Vitali, E.R. Zimmer, Z. Ismail, T.A. Pascoal, S. Gauthier, P. Rosa-Neto // *Neurobiology of Aging*. – 2024. – Vol. 144. – P. 127–137. – doi:10.1016/j.neurobiolaging.2024.09.009.

122. Machida, M. Objectively Measured Intensity-specific Physical Activity and Hippocampal Volume Among Community-dwelling Older Adults / M. Machida, T. Takamiya, S. Amagasa, H. Murayama, T. Fujiwara, Y. Odagiri, H. Kikuchi, N. Fukushima, M. Kouno, Y. Saito, F. Yoshimine, S. Inoue, Y. Shobugawa // *Journal of Epidemiology*. – 2022. – Vol. 32. – № 11. – P. 489–495. – doi:10.2188/jea.JE20200534.

123. Mallo, S.C. et al. Assessing Mild Behavioral Impairment with the Mild Behavioral Impairment-Checklist in People with Mild Cognitive Impairment / S.C. Mallo, Z. Ismail, A.X. Pereiro, D. Facal, C. Lojo-Seoane, M. Campos-Magdaleno, O. Juncos-Rabadán // *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. – 2018. – T. 66. – № 1. – C. 83–95. – doi:10.3233/JAD-180131.

124. Mallo, S.C. et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline / S.C. Mallo, Z. Ismail, A.X. Pereiro, D. Facal, C. Lojo-Seoane, M. Campos-Magdaleno, O. Juncos-Rabadán // *International Psychogeriatrics*. – 2019. – T. 31. – № 2. – C. 231–239. – doi:10.1017/S1041610218000698.

125. Manly, J.J. Estimating the Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the US: The 2016 Health and Retirement Study Harmonized Cognitive Assessment Protocol Project / J.J. Manly, R.N. Jones, K.M. Langa, L.H. Ryan, D.A. Levine, R. McCammon, S.G. Heeringa, D. Weir // *JAMA Neurology*. –

2022. – Vol. 79. – № 12. – P. 1242. – doi:10.1001/jamaneurol.2022.3543.

126. Masters, M.C., Morris, J.C., Roe, C.M. “Noncognitive” symptoms of early Alzheimer disease / M.C. Masters, J.C. Morris, C.M. Roe // *Neurology*. – 2015. – T. 84. – № 6. – C. 617 LP – 622.

127. Matsuoka, T. et al. Neural Correlates of Mild Behavioral Impairment: A Functional Brain Connectivity Study Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging / T. Matsuoka, D. Ueno, Z. Ismail, E. Rubinstein, H. Uchida, M. Mimura, J. Narumoto // *Journal of Alzheimer’s Disease* / под ред. L. Serra. – 2021. – T. 83. – № 3. – C. 1221–1231. – doi:10.3233/JAD-210628.

128. Matsuoka, T. Relationship between Loneliness and Mild Behavioral Impairment: Validation of the Japanese Version of the MBI Checklist and a Cross-Sectional Study / T. Matsuoka, Z. Ismail, A. Imai, K. Shibata, K. Nakamura, Y. Nishimura, E. Rubinstein, H. Uchida, M. Mimura, J. Narumoto // *Journal of Alzheimer’s Disease* / ed. by C. Abbate. – 2024. – Vol. 97. – № 4. – P. 1951–1960. – doi:10.3233/JAD-230923.

129. Matsuoka, T., Ismail, Z., Narumoto, J. Prevalence of Mild Behavioral Impairment and Risk of Dementia in a Psychiatric Outpatient Clinic / T. Matsuoka, Z. Ismail, J. Narumoto // *Journal of Alzheimer’s Disease* / под ред. C. Abbate. – IOS Press, 2019. – T. 70. – № 2. – C. 505–513. – doi:10.3233/jad-190278.

130. Miao, R. Plasma β -Amyloid in Mild Behavioural Impairment – Neuropsychiatric Symptoms on the Alzheimer’s Continuum / R. Miao, H.-Y. Chen, S. Gill, J. Naude, E.E. Smith, Z. Ismail, for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 2022. – Vol. 35. – № 3. – P. 434–441. – doi:10.1177/08919887211016068.

131. Modrego, P.J., Fayed, N., Sarasa, M. Magnetic resonance spectroscopy in the prediction of early conversion from amnesic mild cognitive impairment to dementia: a prospective cohort study / P.J. Modrego, N. Fayed, M. Sarasa // *BMJ Open*. – 2011. – Vol. 1. – № 1. – P. e000007. – doi:10.1136/bmjopen-2010-000007.

132. Monastero, R. et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms

in mild cognitive impairment / R. Monastero, F. Mangialasche, C. Camarda, S. Ercolani, R. Camarda // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2009. – T. 18. – № 1. – C. 11–30. – doi:10.3233/JAD-2009-1120.

133. Morris, J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules / J.C. Morris // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43. – № 11. – P. 2412. – doi:10.1212/WNL.43.11.2412-a.

134. Mortby, M.E., Ismail, Z., Anstey, K.J. Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based sample of pre-dementia states and cognitively healthy older adults / M.E. Mortby, Z. Ismail, K.J. Anstey // *International Psychogeriatrics*. – Cambridge University Press, 2018. – T. 30. – № 2. – C. 221–232. – doi:10.1017/S1041610217001909.

135. Mortby, M.E. et al. Special Issue on mild behavioral impairment and non-cognitive prodromes to dementia / M.E. Mortby, C.G. Lyketsos, Y.E. Geda, Z. Ismail // *International Psychogeriatrics*. – 2018. – T. 30. – № 2. – C. 167–169. – doi:10.1017/S1041610218000108.

136. Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J.L. Cummings, H. Chertkow // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53. – № 4. – P. 695–699. – doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

137. Nathan, S., Gill, S., Ismail, Z. ApoE ε4 status in pre-dementia risk states, mild behavioural impairment and subjective cognitive decline, and the risk of incident cognitive decline: Neuropsychiatry and behavioral neurology/assessment/measurement of neuropsychiatric/behavioral and psychological symptoms / S. Nathan, S. Gill, Z. Ismail // *Alzheimer's & Dementia*. – 2020. – Vol. 16. – № S6. – P. e046615. – doi:10.1002/alz.046615.

138. Naude, J. Tau-PET in early cortical Alzheimer brain regions in relation to mild behavioral impairment in older adults with either normal cognition or mild cognitive impairment / J. Naude, M. Wang, R. Leon, E. Smith, Z. Ismail //

Neurobiology of Aging. – 2024. – Vol. 138. – P. 19–27. – doi:10.1016/j.neurobiolaging.2024.02.006.

139. Naude, J.P. et al. Plasma Neurofilament Light: A Marker of Neurodegeneration in Mild Behavioral Impairment / J.P. Naude, S. Gill, S. Hu, A. McGirr, N.D. Forkert, O. Monchi, P.K. Stys, E.E. Smith, Z. Ismail, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative // Journal of Alzheimer's disease: JAD. – 2020. – T. 76. – № 3. – C. 1017–1027. – doi:10.3233/JAD-200011.

140. Nichols, E. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / E. Nichols, J.D. Steinmetz, S.E. Vollset, K. Fukutaki, J. Chalek, T. Vos // The Lancet Public Health. – 2022. – Vol. 7. – № 2. – P. e105–e125. – doi:10.1016/S2468-2667(21)00249-8.

141. O'Bryant, S.E. Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores: A Texas Alzheimer's Research Consortium Study / S.E. O'Bryant // Archives of Neurology. – 2008. – Vol. 65. – № 8. – P. 1091. – doi:10.1001/archneur.65.8.1091.

142. Orgeta, V. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis / V. Orgeta, A. Qazi, A. Spector, M. Orrell // British Journal of Psychiatry. – Royal College of Psychiatrists, 2015. – Vol. 207. – № 4. – P. 293–298. – doi:10.1192/bjp.bp.114.148130.

143. Orso, B. et al. Clinical and MRI Predictors of Conversion From Mild Behavioural Impairment to Dementia / B. Orso, C. Mattei, D. Arnaldi, F. Massa, G. Serafini, D. Plantone, E. Doglione, J. Grafman, F. Nobili, M. Pardini // American Journal of Geriatric Psychiatry. – 2020. – T. 28. – № 7. – C. 755–763. – doi:10.1016/j.jagp.2019.12.007.

144. Palma, J. et al. Natural antibodies – facts known and unknown / J. Palma, B. Tokarz-Deptuła, J. Deptuła, W. Deptuła // Central European Journal of Immunology. – 2018. – T. 43. – № 4. – C. 466–475. – doi:10.5114/ceji.2018.81354.

145. Pan, Y. Prevalence of mild behavioural impairment: a systematic review and meta-analysis / Y. Pan, Y. Shea, S. Li, R. Chen, H.K. Mak, P.K. Chiu, L. Chu, Y. Song // *Psychogeriatrics*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 100–111. – doi:10.1111/psyg.12636.

146. Park, J.-I. Empirical classification of neuropsychiatric symptoms and association of classes with diagnostic progression and cognitive decline in MCI and AD populations / J.-I. Park, S. Lee, B. Huber, D.P. Devanand, H. Kim, T.E. Goldberg // *Biological Psychiatry*. – 2025. – P. S0006322325000721. – doi:10.1016/j.biopsych.2025.01.026.

147. Peters, M.E. et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in CIND and its subtypes: the Cache County Study / M.E. Peters, P.B. Rosenberg, M. Steinberg, J.T. Tschanz, M.C. Norton, K.A. Welsh-Bohmer, K.M. Hayden, J.C.S. Breitner, C.G. Lyketsos, Cache County Investigators // *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. – 2012. – T. 20. – № 5. – C. 416–424. – doi:10.1097/JGP.0b013e318211057d.

148. Peters, M.E. Neuropsychiatric Symptoms as Risk Factors for Progression From CIND to Dementia: The Cache County Study / M.E. Peters, P.B. Rosenberg, M. Steinberg, M.C. Norton, K.A. Welsh-Bohmer, K.M. Hayden, J. Breitner, J.T. Tschanz, C.G. Lyketsos // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – Elsevier BV, 2013. – Vol. 21. – № 11. – P. 1116–1124. – doi:10.1016/j.jagp.2013.01.049.

149. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity / R.C. Petersen // *Journal of Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 256. – № 3. – P. 183–194. – doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.

150. Petersen, R.C. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome / R.C. Petersen, G.E. Smith, S.C. Waring, R.J. Ivnik, E.G. Tangalos, E. Kokmen // *Archives of Neurology*. – 1999. – Vol. 56. – № 3. – P. 303. – doi:10.1001/archneur.56.3.303.

151. Petry, S., Cummings, J.L., Hill, M.A. Personality Alterations in Dementia of the Alzheimer Type: A Three-Year Follow-up Study / S. Petry, J.L. Cummings, M.A. Hill // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 1989. – Vol. 2. – № 4. – P. 203–207. – doi:10.1177/089198878900200406.

152. Pierson, A.D. Multiparametric MRI for the improved diagnostic accuracy of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Research protocol of a case-control study design / A.D. Pierson, B. Ibrahim, S. Suppiah, M. Mohamad, H.A. Hassan, N.F. Omar, M.I. Ibrahim, A.N. Yusoff, N. Ibrahim, M.I. Saripan, R.M. Razali // *PLOS ONE* / ed. by N. Bergsland. – 2021. – Vol. 16. – № 9. – P. e0252883. – doi:10.1371/journal.pone.0252883.

153. Ponnusamy, M. Loss of forebrain BIN1 attenuates hippocampal pathology and neuroinflammation in a tauopathy model / M. Ponnusamy, S. Wang, M. Yuksel, M.T. Hansen, D.M. Blazier, J.D. McMillan, X. Zhang, E.B. Dammer, L. Collier, G. Thinakaran // *Brain*. – 2023. – Vol. 146. – № 4. – P. 1561–1579. – doi:10.1093/brain/awac318.

154. Raine, P.J., Rao, H. Volume, density, and thickness brain abnormalities in mild cognitive impairment: an ALE meta-analysis controlling for age and education. / P.J. Raine, H. Rao // *Brain Imaging and Behavior*. – 2022. – Vol. 16. – № 5. – P. 2335–2352. – doi:10.1007/s11682-022-00659-0.

155. Raptis, S.Z., Pham, C.T.N. Neutrophil-Derived Serine Proteases in Immune Complex-Mediated Diseases / S.Z. Raptis, C.T.N. Pham // *Immunologic Research*. – 2005. – Vol. 32. – № 1–3. – P. 211–216. – doi:10.1385/IR:32:1-3:211.

156. Rich, B. table1: Tables of Descriptive Statistics in HTML. R package version 1.4.3 [Электронный ресурс] / B. Rich. – 2023. – URL: <https://CRAN.R-project.org/package=table1> (accessed: 10.11.2024).

157. Rosenberg, P.B. The Association of Neuropsychiatric Symptoms in MCI with Incident Dementia and Alzheimer Disease / P.B. Rosenberg, M.M. Mielke, B.S. Appleby, E.S. Oh, Y.E. Geda, C.G. Lyketsos // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – Elsevier BV, 2013. – Vol. 21. – № 7. – P. 685–695. –

doi:10.1016/j.jagp.2013.01.006.

158. Rouse, H.J., Small, B.J., Schinka, J. Mild behavioral impairment as a predictor of cognitive functioning in older adults / H.J. Rouse, B.J. Small, J. Schinka // *Innovation in Aging*. – 2019. – Vol. 3. – № Supplement_1. – P. S466–S466. – doi:10.1093/geroni/igz038.1739.

159. Rozzini, L. Neuropsychiatric Symptoms in Amnestic and Nonamnestic Mild Cognitive Impairment / L. Rozzini, B. Vicini Chilovi, M. Conti, I. Delrio, B. Borroni, M. Trabucchi, A. Padovani // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2008. – Vol. 25. – № 1. – P. 32–36. – doi:10.1159/000111133.

160. Ruthirakuhan, M. Mild behavioral impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: A clinicopathological study / M. Ruthirakuhan, Z. Ismail, N. Herrmann, D. Gallagher, K.L. Lanctôt // *Alzheimer's & Dementia*. – 2022. – Vol. 18. – № 11. – P. 2199–2208. – doi:10.1002/alz.12519.

161. Sarazin, M. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study / M. Sarazin, C. Berr, J. De Rotrou, C. Fabrigoule, F. Pasquier, S. Legrain, B. Michel, M. Puel, M. Volteau, J. Touchon, M. Verny, B. Dubois // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – № 19. – P. 1859–1867. – doi:10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7.

162. Schölzel-Dorenbos, C.J.M. Mild behavioral impairment: a prodromal stage of frontotemporal lobar degeneration / C.J.M. Schölzel-Dorenbos // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2006. – Vol. 54. – № 1. – P. 180–181. – doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00575_11.x.

163. Sharif, S.F. Neuropsychiatric symptoms and progression to pathologically confirmed Alzheimer's disease / S.F. Sharif, D.X. Guan, T. Bodnar, J.T. Joseph, H. Zetterberg, E.E. Smith, Z. Ismail // *Brain*. – 2025. – P. awaf156. – doi:10.1093/brain/awaf156.

164. Sheikh, F. Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden / F. Sheikh, Z. Ismail, M.E. Mortby, P. Barber, A. Cieslak, K. Fischer, R.

Granger, D.B. Hogan, A. Mackie, C.J. Maxwell, B. Menon, P. Mueller, D. Patry, D. Pearson, J. Quickfall, T. Sajobi, E. Tse, M. Wang, E.E. Smith, M.E. Mortby, Z. Ismail // *International Psychogeriatrics*. – 2018. – Vol. 30. – № 2. – P. 233–244. – doi:10.1017/S104161021700151X.

165. Shimakura, A. Neutrophil elastase inhibition reduces cerebral ischemic damage in the middle cerebral artery occlusion / A. Shimakura, Y. Kamanaka, Y. Ikeda, K. Kondo, Y. Suzuki, K. Umemura // *Brain Research*. – 2000. – Vol. 858. – № 1. – P. 55–60. – doi:10.1016/S0006-8993(99)02431-2.

166. Shu, J. et al. Distinct Patterns of Brain Atrophy associated with Mild Behavioral Impairment in Cognitively Normal Elderly Adults / J. Shu, Q. Qiang, Y. Yan, Y. Wen, Y. Ren, W. Wei, L. Zhang // *International Journal of Medical Sciences*. – 2021. – T. 2021. – № 13. – C. 2950–2956. – doi:10.7150/ijms.60810.

167. Smith, S.M. Fast robust automated brain extraction / S.M. Smith // *Human Brain Mapping*. – 2002. – Vol. 17. – № 3. – P. 143–155. – doi:10.1002/hbm.10062.

168. Somme, J. Neuropsychiatric Symptoms in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Increased Risk and Faster Progression to Dementia / J. Somme, M. Fernandez-Martínez, A. Molano, J. Jose Zarranz // *Current Alzheimer Research*. – Bentham Science Publishers Ltd., 2013. – Vol. 10. – № 1. – P. 86–94. – doi:10.2174/156720513804871453.

169. Song, T. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies / T. Song, X. Song, C. Zhu, R. Patrick, M. Skurla, I. Santangelo, M. Green, D. Harper, B. Ren, B.P. Forester, D. Öngür, F. Du // *Ageing Research Reviews*. – 2021. – Vol. 72. – P. 101503. – doi:10.1016/j.arr.2021.101503.

170. Soo, S.A. et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Mild Behavioral Impairment Among Mild Cognitive Impairment: Findings from Singapore / S.A. Soo, K.P. Ng, F. Wong, S.E. Saffari, C. Yatawara, Z. Ismail, N.

Kandiah // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2021. – Т. 82. – № 1. – С. 411–420. – doi:10.3233/JAD-210037.

171. Taragano, F.E. et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: A prospective cohort study of 358 patients / F.E. Taragano, R.F. Allegri, H. Krupitzki, D.R. Sarasola, C.M. Serrano, L. Loñ, C.G. Lyketsos // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Т. 70. – № 4. – С. 584–592. – doi:10.4088/JCP.08m04181.

172. Taragano, F.E. et al. Risk of Conversion to Dementia in a Mild Behavioral Impairment Group Compared to a Psychiatric Group and to a Mild Cognitive Impairment Group / F.E. Taragano, R.F. Allegri, S.L. Heisecke, M.I. Martelli, M.L. Feldman, V. Sánchez, V.A. García, G. Tufro, D.M. Castro, P.P. Leguizamón, V. Guelar, E. Ruotolo, C. Zegarra, C. Dillon // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2018. – Т. 62. – № 1. – С. 227–238. – doi:10.3233/JAD-170632.

173. Taragano, F.E., Allegri, R.F. Mild behavioral impairment: The early diagnosis / F.E. Taragano, R.F. Allegri // *International Psychogeriatrics*. – 2003. – № 15. – С. 12–12.

174. Taragano, F.E., Allegri, R.F., Lyketsos, C. Mild behavioral impairment: A prodromal stage of dementia / F.E. Taragano, R.F. Allegri, C. Lyketsos // *Dementia & Neuropsychologia*. – FapUNIFESP (SciELO), 2008. – Т. 2. – № 4. – С. 256–260. – doi:10.1590/s1980-57642009dn20400004.

175. Targosz-Gajniak, M.G. Magnetic resonance spectroscopy as a predictor of conversion of mild cognitive impairment to dementia / M.G. Targosz-Gajniak, J.S. Siuda, M.M. Wicher, T.J. Banasik, M.A. Bujak, A.M. Augusciak-Duma, G. Opala // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2013. – Vol. 335. – № 1–2. – P. 58–63. – doi:10.1016/j.jns.2013.08.023.

176. Therneau, T.M. A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.7-0 [Электронный ресурс] / Т.М. Therneau. – 2024. – URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival> (дата обращения: 10.11.2024).

177. Ting, C. Differentiating the Cognitive Profile of Schizophrenia from That of Alzheimer Disease and Depression in Late Life / C. Ting, T.K. Rajji, Z.

Ismail, D.F. Tang-Wai, N. Apanasiewicz, D. Miranda, D. Mamo, B.H. Mulsant // PLoS ONE / ed. by K. Hashimoto. – 2010. – Vol. 5. – № 4. – P. e10151. – doi:10.1371/journal.pone.0010151.

178. Travis, J., Salvesen, G.S. Human plasma proteinase inhibitors / J. Travis, G.S. Salvesen // Annual Review of Biochemistry. – 1983. – Т. 52. – № 1. – С. 655–709. – doi:10.1146/annurev.bi.52.070183.003255.

179. Tumati, S., Martens, S., Aleman, A. Magnetic resonance spectroscopy in mild cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis / S. Tumati, S. Martens, A. Aleman // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2013. – Vol. 37. – № 10. – P. 2571–2586. – doi:10.1016/j.neubiorev.2013.08.004.

180. Vanderzeypen, F. et al. Frontal dementia or dementia praecox? A case report of a psychotic disorder with a severe decline / F. Vanderzeypen, J.C. Bier, C. Genevrois, J. Mendlewicz, F. Lotstra // L'Encephale. – 2003. – Т. 29. – № 2. – С. 172–180.

181. Vellone, D. Apathy and APOE in mild behavioral impairment, and risk for incident dementia / D. Vellone, M. Ghahremani, Z. Goodarzi, N.D. Forkert, E.E. Smith, Z. Ismail // Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. e12370. – doi:10.1002/trc2.12370.

182. Wang, H. et al. Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis / H. Wang, L. Tan, H.-F. Wang, Y. Liu, R.-H. Yin, W.-Y. Wang, X.-L. Chang, T. Jiang, J.-T. Yu // Journal of Alzheimer's Disease / под ред. F. Baglio. – 2015. – Т. 46. – № 4. – С. 1049–1070. – doi:10.3233/JAD-143225.

183. Wei, T., Simko, V. R package «corrplot»: Visualization of a Correlation Matrix (Version 0.95) [Электронный ресурс] / T. Wei, V. Simko. – 2024. – URL: <https://github.com/taiyun/corrplot> (дата обращения: 10.11.2024).

184. Wickham, H. ggplot2: elegant graphics for data analysis: Use R! / H. Wickham. – Second edition – Cham: Springer international publishing, 2016. – 1 с.

185. Wickham, H. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package

version 1.1.4 / H. Wickham, R. François, L. Henry, K. Müller, D. Vaughan. – 2023. – (accessed: 10.11.2024).

186. Wickham, H., Vaughan, D., Girlich, M. tidy: Tidy Messy Data / H. Wickham, D. Vaughan, M. Girlich. – 2024.

187. Winblad, B. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment / B. Winblad, K. Palmer, M. Kivipelto, V. Jelic, L. Fratiglioni, L. -O. Wahlund, A. Nordberg, L. Bäckman, M. Albert, O. Almkvist, H. Arai, H. Basun, K. Blennow, M. De Leon, C. DeCarli, T. Erkinjuntti, E. Giacobini, C. Graff, J. Hardy, C. Jack, A. Jorm, K. Ritchie, C. Van Duijn, P. Visser, R.C. Petersen // *Journal of Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 256. – № 3. – P. 240–246. – doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.

188. Wise, E.A. et al. Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer’s Coordinating Centers volunteers / E.A. Wise, P.B. Rosenberg, C.G. Lyketsos, J.-M. Leoutsakos // *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. – 2019. – T. 11. – C. 333–339. – doi:10.1016/j.dadm.2019.02.006.

189. Yoon, E.J. et al. Mild behavioral impairment linked to progression to Alzheimer’s disease and cortical thinning in amnesic mild cognitive impairment / E.J. Yoon, J.-Y. Lee, S. Kwak, Y.K. Kim // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2023. – T. 14. – C. 1051621. – doi:10.3389/fnagi.2022.1051621.

190. Yoon, E.J. Mild behavioral impairment and its relation to amyloid load in isolated REM sleep behavior disorder / E.J. Yoon, J.-Y. Lee, K.A. Woo, S. Kim, H. Kim, H. Park, R. Kim, B. Jin, S. Lee, H. Nam, Y.K. Kim // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2025. – Vol. 132. – P. 107267. – doi:10.1016/j.parkreldis.2025.107267.

191. Younes, K. Temporal tau asymmetry spectrum influences divergent behavior and language patterns in Alzheimer’s disease / K. Younes, V. Smith, E. Johns, M.L. Carlson, J. Winer, Z. He, V.W. Henderson, M.D. Greicius, C.B. Young,

E.C. Mormino // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2024. – Vol. 119. – P. 807–817.
– doi:10.1016/j.bbi.2024.05.002.

192. Young, L. Associations of Mild Behavioral Impairment Domains with Brain Volumes: Cross-sectional Analysis of Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) Study / L. Young, L.N. Richey, C.A. Law, A.I. Esagoff, Z. Ismail, M.L. Senjem, C.R. Jack, S. Shrestha, R.F. Gottesman, K. Moussawi, M.E. Peters, A.L.C. Schneider // *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. – 2025. – Vol. 66. – № 1. – P. 37–48. – doi:10.1016/j.jaclp.2024.11.003.

193. Zhao, C. Dietary Patterns, Physical Activity, Sleep, and Risk for Dementia and Cognitive Decline / C. Zhao, J.M. Noble, K. Marder, J.S. Hartman, Y. Gu, N. Scarmeas // *Current Nutrition Reports*. – 2018. – Vol. 7. – № 4. – P. 335–345. – doi:10.1007/s13668-018-0247-9.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ

Клиническая иллюстрация №1

Пациент 1950 г.р. (73 г. на момент обращения)

Наблюдение: Август 2023 – ноябрь 2024 (20 мес.)

Анамнез объективный (со слов родственников, по данным мед. документации) и субъективный

Наследственность манифестными формами психозов и деменцией неотягощена. Мать умерла в 76 лет от острой почечной недостаточности. По характеру была спокойная, тихая, скромная. В молодости была склонна к периодическим спадам настроения, которые длились не более 2-3 недель, у психиатра не лечилась. Приблизительно с 70 лет отмечались лёгкие нестойкие нарушения памяти, которые не сказывались на повседневной жизни. Отец умер в 67 лет от последствий ОНМК по ишемическому типу. Курильщик. По характеру был рассудительный, малообщительный, с возрастом (после 60 лет) изменился- стал более вспыльчивым, ревнивым. Два брата и сестра (младшие) – здоровы.

Пробанд родился в Кемеровской области, старший из 4 детей в семье. В раннем возрасте в развитии от сверстников не отставал. В школу пошел в Казахстане, куда переехала семья. К учебе относился ответственно, увлекался шахматами, впоследствии имел 1 взрослый разряд. По характеру сложился тревожно-мнительным, неуверенным в себе, замкнутым и тихим, предпочитал уединение встречам со сверстниками, много читал. После школы (10 классов) окончил политехнический институт, по специальности инженер-механик. Отслужил в армии как специалист-инженер. Больше 20 лет отработал на приборном заводе, работа нравилась, отличался пунктуальностью. В 1990-е на фоне упадка производства устроился на работу в налоговую инспекцию, где отработал в качестве инспектора до выхода на пенсию в 65 лет. Женат с 24 лет, от брака 2 детей. Семейная жизнь сложилась благополучно, был в теплых

доверительных отношениях с супругой. Стаж курения более 30 лет, бросил после 50 лет, алкоголь употреблял в молодости, бросил пить после появления детей. После выхода на пенсию активно увлекся рыбалкой, игрой в шахматы (больше на компьютере), много читал. Увлекался просмотром спортивных передач, болел за футбольную команду, иногда удавалось сходить на игру. Жил вдвоем с женой.

Примерно после 60 лет наблюдались изменения характера: стал менее сдержанным, появилась некоторая раздражительность в ответ на просьбы, замечания, что он долго сидит за компьютером. Раздражался, когда его отвлекали, хотя до этого всегда отличался спокойствием и эмоциональной сдержанностью. В 69 лет на фоне переезда в новую квартиру родственники стали замечать нарастающую пассивность, безучастность в делах, касающихся организации переезда. Тогда впервые были отмечены эпизоды снижения краткосрочной памяти, что особенно проявлялось в невозможности сразу найти нужную вещь, тогда пациент злился, но вскоре успокаивался и находил. Снизилась сообразительность, беглость мышления, стал медлителен, задумчив. Был однократный эпизод, когда не смог узнать свой дом в новом районе, хотя, со слов жены, все дома друг на друга похожи. После переезда отмечалось сужение круга интересов: стал реже выезжать на рыбалку, так как не знал хороших мест поблизости, не проявлял инициативу и стремления к тому, чтобы разобраться и найти их. Стереотипизировались бытовые занятия: стал больше сидеть за компьютером, играл в sudoku, шахматы, читал книги по теории игры в шахматы. Без прежнего энтузиазма смотрел спортивные чемпионаты. Беспокойство и тревога стали возникать в обыденных повседневных ситуациях: позвонить сантехнику, записаться к врачу, но после разговоров с женой, как правило, справлялся с задачами. Ни с кем кроме семьи не общался, изредка созванивался с братьями и сестрой, которые жили в другом городе. Примерно после 70 лет забывчивость стала прогрессировать, больше на текущие события. Мог забыть подробности недавних разговоров,

не сразу вспоминал новые маршруты, что его просили купить в магазине, отмечалась рассредоточенность, повышенная отвлекаемость. Более давние события воспроизводил без затруднений. При этом в бытовой жизни полностью себя обслуживал: посещал при необходимости врача, коммунальные структуры, ходил в банк, магазины, пользовался общественным транспортом, гулял, изредка водил машину, чтобы съездить на рыбалку. Также без ограничений пользовался бытовой техникой, компьютером, смартфоном. В НЦПЗ обратился в 73 г. по инициативе близких для обследования, наблюдается с 2023 г.

Психический статус

Ориентирован в месте и собственной личности правильно, во времени частично — неточно называет число. Выглядит соответственно паспортному возрасту, одет аккуратно. Слух нерезко снижен. Понимает обращенную речь, собственная речь несколько замедлена по темпу. В беседе держится пассивно, на вопросы отвечает после небольшой паузы, медленно, ответы, как правило, дает по существу, но склонен к заострению на несущественных деталях. Мышление торпидное, порой обстоятельное. Например, без конкретного вопроса сообщает точные адреса места рождения, школы, института. Путается в датировании недавних событий. Эмоционально невыразителен. Сам ни на что не жалуется. Соглашается с тем, что испытывает трудности припоминания текущей информации, но говорит, что это его существенно не беспокоит. Перестал играть в шахматы, так как не может найти партнера по игре, о чем сожалеет. Настроение характеризует ровным, рассказывает о небольшой тревоге, раздражительности, так как не любит, когда его отвлекают. Иногда не сразу делает то, о чем его попросили, так как ему не хочется, а потом может забыть. Бреда, галлюцинаций не выявляется. Суицидальные мысли отрицает. Критика к состоянию формальная: признает наличие симптомов только при непосредственном расспросе. Сон, аппетит не нарушены.

При тестировании обращают на себя внимание снижение

динамического компонента мышления, трудности концентрации и переключения внимания, нарушения памяти при отсроченном воспроизведении в условиях гетерогенной интерференции, подсказки не всегда облегчают припоминание. Относительный дефицит семантической организации речи в тесте вербальной беглости. В пробах на праксис лёгкое снижение уровня выполнения проб. Гнозис, оптико-пространственная деятельность, речь, счет, абстрактное мышление – относительно сохранены.

Соматоневрологический статус

Хронически страдает аденомой простаты, псориазом. Лёгкое снижение слуха. Перенес коронавирусную инфекцию в 2021 году в лёгкой форме, субъективно без последствий. Операции: в 2023 году амбулаторно замена хрусталика ОУ.

Сознание ясное. Ориентирован всесторонне правильно. Внимание, память на текущие и отдаленные события нерезко снижены. Эмоционально ровный. Менингеальных знаков нет. Речь без особенностей. По ЧМН: обоняние не изменено. Поля зрения ориентировочно сохранены, глазные щели D=S, зрачки D=S, фотореакция живая. Пользуется очками для близи. Движения глазных яблок в полном объёме. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Фонация сохранена. Артикуляция и глотание не нарушены. Слух нерезко снижен, коррекционным аппаратом не пользуется. Парезов нет. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильные рефлексy живые D=S. Патологических знаков нет. Чувствительность не нарушена. ПНП выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Походка не изменена. Функции тазовых органов контролирует.

Принимает: тамсулозин 400 мг 1 раз в день.

Результаты психометрического тестирования при первичном осмотре.

MMSE = 29 баллов;

MoCA = 26 баллов (MIS = 10 баллов);

CDR общий балл = 0.5, сумма баллов = 3.5;

Тест рисования часов = 10 баллов;

FCSRT-IR непосредственное припоминание = 15, суммарное свободное припоминание = 18, суммарное припоминание с подсказкой = 36, индекс чувствительности подсказок = 60%;

Фонематическая вербальная беглость = 21 слово;

Семантическая вербальная беглость = 10 слов;

NPI-Q = 5 баллов;

МБИ-С = 7 баллов.

Иммунологические параметры (первая точка) от 18.10.2023:

ЛЭ: 190.8, а1ПИ: 43.9, ПИИ: 4.35, S100B: 0.47, ОБМ: 0.48

Данные нейровизуализационного обследования (МРТ гол.м.) от 18.10.2023 (Рисунок 1): Наружная и внутренняя сообщающаяся ассиметричная (L>R) гидроцефалия. Мелкоочаговые изменения вещества головного мозга сосудистого характера. Fazekas – 1. МТА – 2. РА – 1. FA – 2. GCA – 13.

Данные лабораторного исследования цереброспинальной жидкости от 08.08.2023: тау-белок-181, фосфорилированный 132 мг/мл (N 0-50); бета-амилоид-1-42 590 пг/мл (N 600-2400).

Диагноз: F06.7X Лёгкое когнитивное расстройство (синдром мягкого когнитивного снижения, амнестический тип). Сопутствующие лёгкие поведенческие нарушения (по аффективному типу). Вероятная болезнь Альцгеймера (позитивные биомаркеры) с поздним началом (G30.1+).

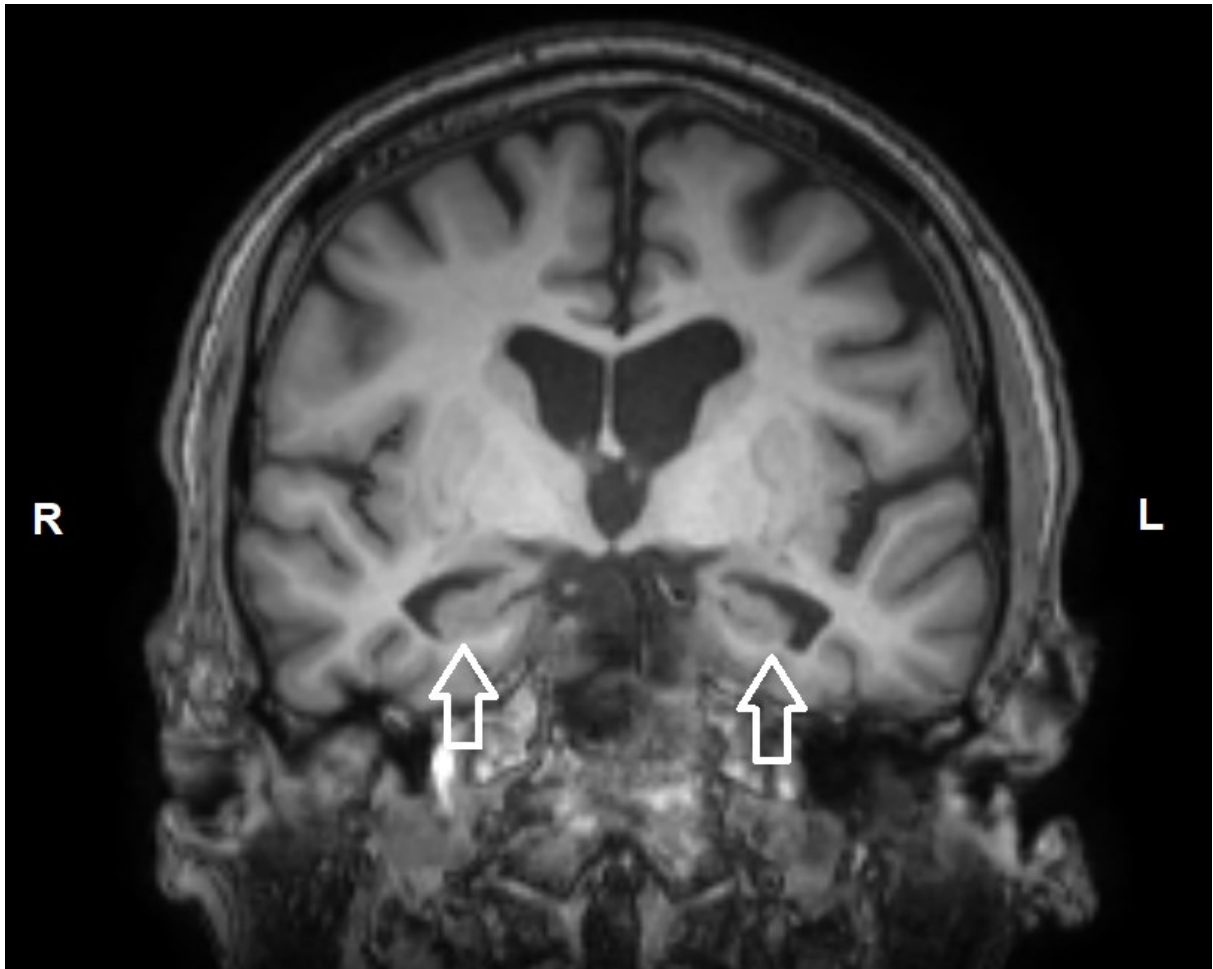


Рисунок 1 – МРТ головного мозга, клинический случай №1. В коронарной проекции кпереди от переднего края моста. Визуализированы медиальные височные отделы, гиппокампы указаны стрелками.

Катамнез

Пациент регулярно наблюдался с периодичностью 1 раз в 3 месяца, получал курсовую поддерживающую терапию: церебролизин в/в кап. до 20 мл № 20, цитиколин 1000 мг 1 раз в день 3 мес., холина альфосцерат 400 мг 3 раза в день 3 мес. Первое время на фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде снижения эпизодической тревожности, улучшения пространственной ориентировки. Пациент стал более активным, инициативным. Несмотря на это нарушения памяти прогрессировали, нарастал дефицит оптико-пространственных функций. Постепенно снижалась способность самостоятельно решать проблемы и справляться с трудностями. Все финансовые решения переложил на дочь. Появились трудности усвоения

новой информации, нежелание, отсутствие стремления к новому. В незнакомой местности испытывал волнение, стресс, растерянность. Перестал водить машину. Иногда казался настороженным, бдительным, что не всегда соответствовало ситуации, запрещал членам семьи обсуждать политические темы. Стал более внушаемым, восприимчивым, слабо критичным к недостоверной информации, которую находил в интернете. Себя обслуживал полностью: одевался, принимал гигиенические процедуры, ел, проводил время за компьютером, разгадывал sudoku, хотя иногда нуждался в побуждении к действиям.

Психический статус в динамике

Ориентирован в месте и собственной личности правильно, во времени неточно. Одет опрятно. Обращенную речь понимает. В беседе пассивен, на вопросы отвечает после паузы, медленно. Собственная речь с паузами для подбора слов. Путается в датировании недавних событий, регулярно заглядывает в записи в блокноте. Правильно рассказывает о том, как доехал до НЦПЗ. Жалоб не высказывает. Считает, что чувствует себя лучше. Детальными о когнитивных нарушениях делится неохотно. Настроение характеризует как ровное. При расспросе сообщает о трудностях засыпания, связанные с ностальгическими воспоминаниями о молодости с оттенком сожаления, неудовлетворенности. Считает, что всю жизнь прожил не так. Большую часть времени ему скучно, нет желания заниматься повседневными делами, они не приносят удовлетворения. Признается, что между ним и женой возникают мелкие ссоры на почве его забывчивости, невыполнения просьбаллов Бреда, галлюцинаций не выявляется. Суицидальные мысли отрицает.

При тестировании отмечаются достаточно выраженные мнестические нарушения, трудности концентрации и удержания внимания, оптико-пространственные нарушения, лёгкая диспраксия в динамических пробах. Отмечается снижение параметров вербальной беглости относительно

исходного уровня, преобладают нарушения семантической организации речи. В речи – единичные парафазии, трудности подбора слов. Гнозис, счет относительно сохранены.

Результаты психометрического тестирования в динамике

MMSE = 26 баллов;

MoCA = 21 баллов (MIS = 7 баллов);

CDR общий балл = 1, сумма баллов = 5;

Тест рисования часов = 7 баллов;

FCSRT-IR непосредственное припоминание = 14, суммарное свободное припоминание = 14, суммарное припоминание с подсказкой = 25, индекс чувствительности подсказок = 32%;

Фонематическая вербальная беглость = 15 слов;

Семантическая вербальная беглость = 6 слов;

NPI-Q = 10 баллов;

MBI-C = 16 баллов.

Иммунологические параметры в динамике:

ЛЭ: 167.0, а1ПИ: 47.2, ПИИ: 3.54, S100B: 0.47, ОБМ: 0.50

Диагноз: F00.1 Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом (G30.1+). Стадия лёгкой деменции. Сопутствующие поведенческие нарушения, преимущественно аффективные.

Анализ клинического случая

В данном клиническом наблюдении демонстрируется прогрессирование когнитивных нарушений со стадии мягкого когнитивного снижения до деменции лёгкой степени при болезни Альцгеймера с поздним началом у пациента с синдромом лёгких поведенческих нарушений. Инициальный этап заболевания пришелся на пресенильный возраст, когда у пациента проявились аффективные нарушения в виде повышенной раздражительности в ответ на несоразмерные внешние стимулы, к которым со временем присоединилась апатия — симптом, который в случае данного пациента в меньшей степени

ассоциирован с эндогенными аффективными расстройствами и в большей степени с прогрессирующим нейродегенеративного процесса, с возрастом, когнитивным статусом. Поведенческие нарушения предшествовали манифестации когнитивных расстройств. Профиль когнитивной дисфункции соответствовал типичному альцгеймеровскому фенотипу: прогрессирующий амнестический синдром с гиппокампальным типом нарушений, т.е. преобладанием нарушений кодирования над извлечением информации, и преимущественным поражением семантической памяти, к которым впоследствии присоединились оптико-пространственные нарушения и диспраксия. Нерезко выраженные расстройства мышления носили «возрастной» оттенок в виде снижения скорости динамических процессов, ригидности и обстоятельности. Следует отметить, что на додементном этапе с лёгкими поведенческими нарушениями у данного пациента были обнаружены биомаркеры болезни Альцгеймера: медиальная височная атрофия 2 степени по данным нейровизуализации, а также повышение концентрации тау-белка и снижение бета-амилоида в спинномозговой жидкости, что свидетельствует о начавшемся процессе нейродегенерации. В динамике у данного пациента отмечалось постепенное нарастание как когнитивного дефицита, так и поведенческих нарушений, что привело к значимому ухудшению повседневного функционирования. Установленный диагноз деменции при негрубом когнитивном снижении (26 баллов по MMSE и 21 балл по MoCA), в первую очередь, опирался на изменение функционального статуса и прогрессирующее когнитивное дефицита относительно исходного уровня, что привело к возможности своевременно назначить базисную терапию и провести фармакологическую коррекцию сопутствующих симптомов. Данные, полученные при иммунологическом обследовании пациента, свидетельствуют о накопленных нарушениях регуляции воспалительного ответа, что соотносится с ролью лейкоцитарной эластазы в качестве маркера прогрессирования когнитивных нарушений.

Клиническая иллюстрация №2**Пациентка 1950 г.р. (72 г. на момент включения)****Наблюдение: Октябрь 2022 –октябрь 2024 (24 мес.)****Анамнез объективный (со слов родственников, по данным мед. документации) и субъективный**

Наследственность манифестными формами психозов и деменцией не отягощена. Мать умерла в 88 лет от застойной пневмонии, за несколько лет перед смертью тяжело болела (сердечная недостаточность, отеки), практически сама не ходила из-за болей в пояснице, нуждалась в уходе со стороны, хотя интеллектуально была достаточно сохранна. Отец умер в 76 лет, достоверных сведений о нем нет. Сибсы (2 брата и сестра) здоровы. Дети (2 дочери) здоровы.

Родилась в БССР вторым по счету ребенком в русскоязычной семье, травмы и операции в детстве отрицает. Росла и развивалась по возрасту, в школу пошла своевременно, была отличницей. Окончила 10 классов общеобразовательной школы, затем 6 лет отучилась в юридическом институте (нотариальное дело). Впоследствии работала на госслужбе, отличалась ответственным отношением к работе, вниманием к мелочам. По характеру была оптимистичной, жизнерадостной, всегда любила внимание, много времени уделяла своему внешнему виду, одевалась с иголки. Замуж вышла в 20 лет, прожила с мужем около 50 лет до его смерти. Отношения в семье были не самые теплые из-за конфликтов, которые инициировал ревнивый муж. От брака двое детей (дочери). Первая беременность (21 год) протекала с лёгким токсикозом в первом триместре, роды физиологические. Вторая беременность (26 лет) протекала легко, роды физиологические, послеродовой период без особенностей в обоих случаях. Вредные привычки отрицает. Эпизодически отмечала употребление алкоголя, запоев не было. В свободное время увлекалась спортом, чтением, шитьем. Имела достаточно богатый культурный досуг, множество друзей. На пенсии с 55 лет, но работать

перестала в 56 лет. Сама пациентка связывает это с усталостью от работы, но, по словам дочери, причиной ухода послужила необходимость освоения работы на компьютере. На пенсии ухаживала за болеющей матерью, в свободное время читала, гуляла, регулярно с подругами посещала филармонию, театр. Шитьем заниматься бросила, что связывала с ухудшением зрения. Смерть мужа (56 лет) пережила в рамках реакции утраты. С тех пор стала проживать одна в квартире, полностью себя обслуживала: планировала свой досуг и финансы, ходила в магазин, делала покупки, готовила пищу и содержала дом без посторонней помощи. Навещала детей в Москве 2 раза в год, сама покупала билеты и добиралась. Каждый день делала зарядку, несколько раз в неделю занималась скандинавской ходьбой. Регулярно посещала салон красоты, выбирала себе одежду. Испытывала трудности освоения полного функционала смартфона, но умела звонить, писать и читать сообщения, отправлять фотографии.

Заболевание началось в 69 лет без видимой причины – стала часто забывать слова, долго вспоминала имена, появились трудности подбора слов в разговоре, чему очень смущалась. Родственники обращали внимание на то, что пациентка могла по несколько раз повторять одни и те же фразы, задавала одни и те же вопросы, не всегда помнила, о чем с ней говорили днем ранее. Часто стали беспокоить головные боли, гул в голове. По этому поводу обращалась к неврологу в апреле 2021 г. (71 год): «умеренное когнитивное расстройство с интегративным снижением когнитивных функций: концентрации внимания, отвлекаемостью, сложностями переключения (ТРЧ 10 баллов, вербальная беглость фонематическая 7 слов, семантическая 13 слов, тест запоминания 5 слов запомнила 4+1 с подсказкой, тест зрительного запоминания из 20 картинок вспомнила 5, узнала 12, ложных узнаваний 0). Неврологический статус без особенностей». Назначен мемантин 10 мг и кардиомагнил. Спустя полгода на фоне приема лекарств у больной случилось сильное носовое кровотечение, в связи с чем прием всех препаратов был

прекращен, положительной динамики от лечения ни пациентка, ни родственники не отмечали. Со временем трудности подбора слов усугублялись, примерно с 2022 г. (72 года) пациентке стало трудно изъясняться, строить длинные фразы, так как она забывала слова, в то же время было трудно понимать ее речь. Она ограничила общение со знакомыми, друзьями, но с близкими общение поддерживала на прежнем уровне. Одновременно ухудшалась и память, не только на текущие события, но и на события прошлого – забывала имя мужа, путала имена близких. При этом продолжала самостоятельно жить одна, старалась поддерживать чистоту и порядок, держать все предметы строго на своих местах, раздражалась, если что-то не находилось. Родственники тоже отмечали повышенную раздражительность, суетливость, нетерпеливость. Дочь заметила, что с пациенткой стало труднее ладить, что она упряма, настойчива, ворчлива, нетерпима по отношению к чужому мнению. Снизилось понимание эмоций близких, она могла сказать обидные вещи, казалась бесчувственной по отношению к близким, допускала бестактное отношение к незнакомым людям. Повторно консультирована неврологом в октябре 2022 года: MMSE 23 баллов, ГРЧ 6 баллов, неврологический статус без особенностей, заподозрена болезнь Альцгеймера, рекомендовано обращение в НЦПЗ.

Психический статус

Ориентирована всесторонне верно. Выглядит моложе своих лет, одета со вкусом, носит украшения, декоративный макияж. Входит свободной, ровной походкой, нерешительно садится на предложенный стул. Во время беседы ёрзает на месте, держит сумку в руках. Понимает ситуацию обследования, поведение адекватно происходящему. Обращенную речь понимает в полном объеме, собственная речь заметно обеднена словарным запасом, наиболее выражен дефицит существительных. Преобладают указательные местоимения. Наблюдаются множественные нарушения согласования слов по падежам, родам. Делает паузы, вспоминая нужное слово.

При этом без труда может дать письменный ответ на вопрос. Эмоционально выразительна, мимика соответствует переживаниям. Жалуется на трудности подбора слов, плохую память на текущие события, недостаточную концентрацию внимания. Стыдится своих нарушений, обеспокоена их наличием, считает, что люди её осуждают, поэтому предпочитает лишней раз ничего не говорить. Плачет во время рассказа о том, что её беспокоит. Настроение характеризует как ровное. Суицидальные мысли отрицает. Бреда, галлюцинаций не выявляется. Критика к своему состоянию неполная: отсутствует в отношении поведенческих нарушений. Просит помощи, настроена на прием терапии.

При тестировании отмечается несколько затрудненное понимание сложных инструкций, множественные пространственные ошибки при копировании фигур, рисовании стрелок на часах. Демонстрирует дефицит контролирующих функций. Наблюдается снижение объема запоминания, наиболее выражено, в слухоречевой модальности, менее резко — в зрительной. Выраженное нарушение отсроченного припоминания без явного положительного влияния семантических подсказок на результат. При назывании предметов часто описывает их по функции, частично помогают буквенные подсказки: из 24 предметов сама узнала и назвала 18+6 с подсказкой. Отмечаются проявления литеральной и вербальной парафазии, напр., вместо шкаф «шкамп», вместо свинья кабан. Нарушено повторение серий слогов, слов, сложных фраз. Снижены показатели речевой беглости: фонематическая 4 слова, семантическая 3 слова за минуту. При счете в уме правильно выполнила 1 действие, дальше не смогла, на бумаге посчитала быстро без ошибок. Слово «земля» наоборот произнесла до 2-й буквы, дальше отказалась. Чтение не нарушено, снижены интонационные характеристики, игнорирует паузы между предложениями. Письмо крупным почерком. При исследовании праксиса допускает единичные пространственные ошибки, динамические пробы выполняет уверенно. Понимание переносного смысла

пословиц слегка затруднено, так, «лес рубят — щепки летят» пояснила «отойди, не то в тебя попадёт». Правильно составляет сюжет по картинкам. В пробе «4 лишней» допускает ошибки, склонна к опоре на конкретные признаки «книгу читать надо, а там носят деньги», «молоток может навредить». Не справилась с пересказом текста. За время обследования не истощилась.

Соматоневрологический статус

В анамнезе хронический синусит, дислипидемия, НТГ. Постоянной терапии не получает. Контроль давления, со слов пациентки, ежедневный, показатели не выходят за пределы 120/80 мм.рт.ст.

Дополнительное обследование:

21.10.22 Холестерин общий	6,3	ммоль/л	(N до 5,00)
21.10.22 Холестерин ЛПНП	4,0	ммоль/л	(N до 3,00)
21.10.22 Глюкоза	6,3	ммольл	(N до 6,1)

Сознание ясное. Ориентирована полностью. Внимание, память на текущие и отдаленные события снижены. Эмоциональна. Менингеальных знаков нет. Речь нарушена по типу акустико-мнестической афазии с элементами речевой апраксии. По ЧМН: обоняние субъективно не нарушено, поля зрения ориентировочно сохранены, глазные щели D=S, зрачки D=S, фотореакция живая. Пользуется очками для близи. Движения глазных яблок в полном объёме. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Фокация сохранена. Глотание не нарушено. Слух не снижен. Парезов нет. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильные рефлексy средней живости. Патологических знаков нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с обеих сторон. В позе Ромберга устойчива. Походка ровная. Функции тазовых органов контролирует.

Результаты психометрического тестирования при первичном осмотре

MMSE = 24 баллов;

MoCA = 11 баллов (MIS = 0 баллов);

CDR общий балл = 0.5, сумма баллов = 3;

Тест рисования часов = 6 баллов;

FCSRT-IR непосредственное припоминание = 2, суммарное свободное припоминание = 3, суммарное припоминание с подсказкой = 10, индекс чувствительности подсказок = 16%;

Фонематическая вербальная беглость = 4 слова;

Семантическая вербальная беглость = 3 слова;

NPI-Q = 11 баллов;

MBI-C = 10 баллов.

Иммунологические параметры (первая точка) от 26.10.2022

ЛЭ: 190.8, а1ПИ: 43.9, ПИИ: 4.35, S100B: 0.47, ОБМ: 0.48

Данные нейровизуализационного обследования (МРТ гол.м.) от 15.04.2021: МР-картина множественных очагов в белом веществе головного мозга - вероятно, сосудистого характера. (Fazekas 2). **Повторно от 14.10.2024 (Рисунок 2):** умеренно-выраженная сообщающаяся наружная и внутренняя гидроцефалия с умеренным расширением борозд в лобно-теменной области, выражено – в височной, наблюдается асимметрия D<S. Множественные мелкие очаги в белом веществе сосудистого характера. GCA 15, Fazekas 2, MTA 3, PA 2, FA 2.

Данные лабораторного исследования цереброспинальной жидкости от 28.10.2022: тау-белок фосфорилированный 37.78 пг/мл (N 0-27); тау-белок общий 477.5 пг/мл (N 0-300); бета-амилоид 319 пг/мл (N от 1030).

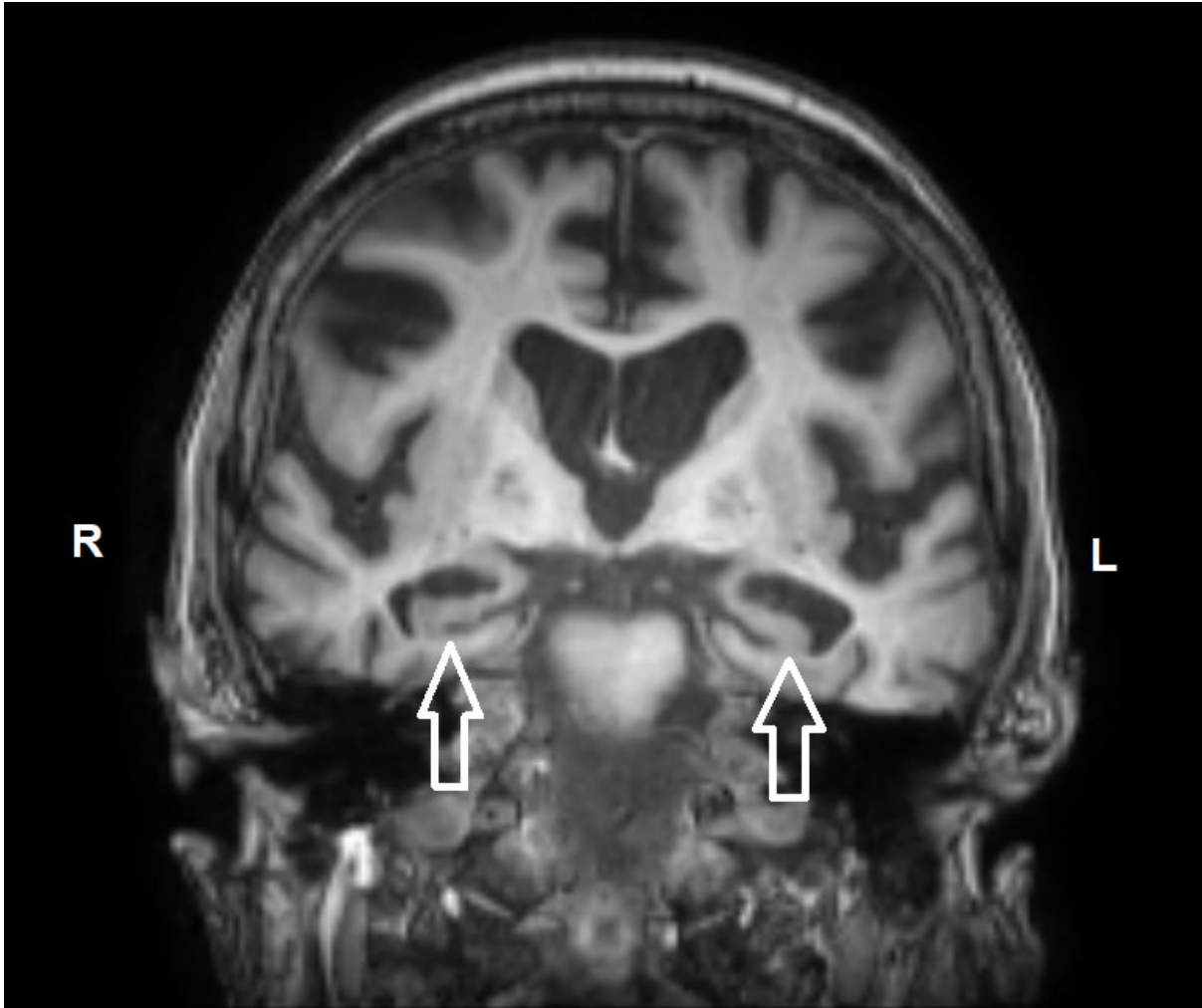


Рисунок 2 – МРТ головного мозга, клинический случай №2. Коронарная проекция на уровне переднего моста. Визуализированы медиальные височные отделы, гиппокампы указаны стрелками.

Диагноз: F06.7X Лёгкое когнитивное расстройство (синдром мягкого когнитивного снижения, амнестический полифункциональный тип). Сопутствующие лёгкие поведенческие нарушения (по импульсивному типу). Вероятная болезнь Альцгеймера (положительные биомаркеры) с поздним началом (G30.1+).

Катамнез

С учетом данных дополнительного обследования для подтверждения нейродегенеративной природы заболевания и в силу неравномерности когнитивного дефицита после обсуждения с родственниками и пациенткой потенциальных рисков было принято решение о начале приема базисной терапии: пациентка начала получать донепезил 10 мг, также получала

курсовую поддерживающую терапию церебролизином в/в кап до 20 мл % 20 до 2 раз в год, также получала курсовую терапию препаратами холина альфосцерата до 1200 мг 3 мес., гинкго билоба до 240 мг в день 6 мес., цитиколина до 1000 мг в день 6 мес., ницерголина до 90 мг 3 мес. Также пациентка начала получать курсовую терапию сопутствующих нарушений: эсциталопрам до 10 мг. В течение первых 6 мес. наблюдения пациентка положительно ответила на проводимую терапию: стала спокойнее, активнее, продолжала жить одна в своей квартире и независимо от окружающих организовывала свой быт. Она даже продолжала навещать дочек в Москве, билеты и маршрут организовывала сама. По словам близких, которые также стали ее навещать, дома был порядок, пациентка встречала их с радостью, готовила вкусную еду. Сохранились выраженные нарушения памяти и речи, которые пациентка старалась компенсировать путем занятий с логопедом. Однако несмотря на проводимую терапию с начала 2024 г. (74г.) пациентке стало труднее контролировать прием лекарств, о чем близкие заметили не сразу: выяснилось, что она по несколько месяцев пропускала прием лекарств, плохо питалась, ела одни консервы и очень мало овощей, в связи с чем была перевезена дочерью в Москву. Находясь в гостях, она вела себя пассивно, неохотно переодевалась, ей приходилось напоминать о гигиенических процедурах. Спустя 3 месяца на фоне контроля приема лекарств и активной курсовой поддерживающей терапии (цитиколин в/м 4 мл % 10, п/о 1000 мг 2 мес.) пациентка адаптировалась, стала активнее, помогала в уборке и приготовлении блюд, ходила гулять. Однако отмечалось постепенное снижение приспособленности в бытовой жизни в пользовании бытовой техникой, запоминании маршрутов, необходимости побуждений к действиям. Пациентка стала недоумевать с какой целью она принимает лекарства, считала себя здоровой. Поведение больной продолжало меняться: становилась более ребячлива, проявляла расторможенность, не всегда себя контролировала на публике (строила гримасы, пренебрегала правилами поведения в музее),

допускала обидные высказывания в адрес близких. Местами импульсивна, не всегда могла себя проконтролировать в количестве выпитой газировки, так как потребляла её в больших количествах, набрала в весе за 3 мес. 4 кг. Была упряма, настойчива, все стремилась делать так как хочется и удобно только ей, не всегда учитывая обстоятельства.

Психический статус в динамике

На приеме с дочерью. Ориентировку в месте и времени оценить затруднительно в связи с выраженными речевыми трудностями. По наводящим вопросам складывается впечатление, что больная понимает, где она находится и с кем пришла, что сейчас осень. Деталей назвать не может. Одета аккуратно, нарядно, носит много украшений. Волосы коротко пострижены, уложены в причёску, макияж броский, неаккуратный. Дочь говорит, что макияж и рисование бровей у пациентки — это обязательная часть ежедневного ритуала. Ухожена, стремится выглядеть моложе своих лет. Гордится своим привлекательным внешним видом. Ведет себя адекватно ситуации, демонстрирует некоторое смущение, беспокойность по поводу того, что не всегда может вспомнить нужное слово или закончить предложение. Эмоционально настроена положительно, доброжелательно. Узнает врача и радуется. По сравнению с предыдущими визитами, пациентка стала хуже понимать обращенную речь: с трудом усваивала даже простые инструкции, трехэтапную команду из MMSE. Самостоятельная речь заметно обеднена, словарный запас резко снижен, с трудом подбирает слова, делает паузы, заикается. Часто оговаривается, переставляет буквы и слоги в словах, называет другие по смыслу слова, если они начинаются на похожий слог, при этом своих ошибок во время оговорок не фиксирует. Мышление не всегда последовательное: говорит, что ни на что не жалуется и она здорова, через какое-то время жалуется на трудности подбора слов и выраженные речевые проблемы, чем крайне раздосадована. Также отмечает нарушения памяти на текущие события, но не так обеспокоена этим. Несколько раз повторяет одно

и то же: что у нее дома чисто, что она живет одна, сама все делает. Настроение характеризует ровным. Дома ведет себя суетливо, беспокойна. Критика к состоянию отсутствует. Суицидальные мысли отрицает. Бреда, галлюцинаций не выявляется. Сон и аппетит достаточные.

При тестировании отмечает выраженное оскудение словарного запаса, из 3 картинок правильно узнает и называет только льва. Также демонстрирует нарушения контроля произвольной деятельности, совершает импульсивные, стимул-опосредованные и пространственные ошибки при рисовании часов. Отмечались трудности входа в задание, с трудом усваивала простые инструкции, не справилась с тестом слежения из MoCA, простой тест слежения (ТМТ-А) выполнила с грубым нарушением инструкции, не поддавалась коррекции извне, и сама свои ошибки игнорировала. Нарушены параметры внимания, которые трудно дифференцировать с трудностями устной экспрессивной речи: пациентка не смогла произвести арифметические исчисления в уме, однократно отняла только на листе бумаги. Не смогла повторить предложение и 5 слов за врачом, цифры в прямом и обратном порядке, не поняла инструкцию к тесту простой реакции выбора. Не смогла придумать и записать предложение – сперва забыла, как пишется слово «хорошо», а потом забыла, что хотела написать.

Результаты психометрического тестирования в динамике.

MMSE = 10 баллов;

MoCA = 5 баллов (MIS = 0 баллов);

CDR общий балл = 1, сумма баллов = 6;

Тест рисования часов = 3 балла;

FCSRT-IR – провести не удалось;

Шкала оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни Лоутона IADL = 7 баллов (незначительная потребность в посторонней помощи);

Опросник функциональной активности FAQ = 12 баллов (нарушение функционального статуса);

NPI-Q = 19 баллов;

МВІ-С = 13 баллов.

Иммунологические параметры в динамике:

ЛЭ: 188.8, а1ПИ: 37.7, ПИИ: 5.0, S100B: 0.64, ОБМ: 0.65

Диагноз: F00.0 Деменции при болезни Альцгеймера с ранним началом (G30.0+). Этап легкой (по шкалам-ближе к умеренной) деменции. Позитивные биомаркеры БА в СМЖ, МТА-3 по данным МРТ от 14.10.24. Сопутствующие поведенческие нарушения (тревога, ажитация, расторможенность).

Анализ клинического случая

В настоящем разборе представлен случай пациентки с достаточно быстро прогрессирующим когнитивным дефицитом и присоединением поведенческих нарушений по типу импульсивности к уже имевшимся начальным нарушениями памяти и речи. Манифест заболевания пришелся на начало сенильного возраста, предшествовали лёгкие когнитивные нарушения в виде трудностей освоения новой информации и овладения инструментальными функциями. Инициальные симптомы относились к нарушению речи по типу акустико-мнестической афазии, которые сопровождались дефицитом эпизодической памяти, отмечалось их достаточно быстрое прогрессирование: в течение 3-4 лет пациентка фактически утратила бытовую независимость и способность свободно изъясняться. У данной пациентки синдром ЛПН проявился как маркер когнитивного ухудшения, при этом поведенческие нарушения оставались резистентны к проводимой психофармакотерапии. Он проявлялся эмоциональным огрубением, импульсивностью, расторможенностью, снижением способности сопереживать и соотносить свое поведение с социальным контекстом. Первичная диагностическая квалификация данного клинического случая вызвала трудности, поскольку рутинные когнитивные тесты теряют свою чувствительность при неравномерном когнитивном снижении, как в случае данной пациентки: на фоне относительно сохранного интеллектуального

каркаса и функциональной независимости отмечались резко сниженные показатели памяти и речи по глубинному височному типу. Для первично-прогрессирующих форм афазии, которая достаточно часто является причиной стремительных речевых нарушений, отсутствовало изолированное поражение речи: у данной пациентки отмечался выраженный амнестический синдром и начальные пространственные нарушения. В данной ситуации вероятным был диагноз БА, что послужило поводом для направления пациентки на дополнительное обследование биомаркеров нейродегенерации. Было отмечено, что даже раннее начало базисной терапии и купирование сопутствующих поведенческих нарушений в течение 2 лет не привело к остановке или задержке прогрессирования заболевания, а состояние пациентки продолжало стремительно ухудшаться, что более характерно для пресенильной болезни Альцгеймера, несмотря на фактическое начало заболевания после 65 лет. Присутствующая у пациентки психопатологическая симптоматика, персистирующая на протяжении длительного этапа, предшествующего деменции, оказала отчётливое негативное влияние на течение заболевания и неблагоприятный исход в деменцию. Проведённая лабораторная диагностика выявила последующее легкое снижение активности ЛЭ, но больше за счет а1ПИ, сочетанного с повышением ПИИ, что характеризует этот случай как атипичный, так как согласно полученным данным снижение активности ЛЭ и ПИИ у пациентов, которые перешли в деменцию, происходит симультанно на фоне повышения активности а1ПИ.

Клиническая иллюстрация №3**Пациентка 1939 г.р. (82 г. на момент включения)****Наблюдение: Декабрь 2021 – Июнь 2024 (30 мес.)****Анамнез объективный (со слов родственников, по данным мед. документации) и субъективный**

Наследственность манифестными психозами и случаями деменции не отягощена. Мать умерла в 81 год от обширного инфаркта миокарда. По характеру добродушная, веселая, активная, отличалась стеничностью в отношении жизненных неприятностей, всегда сохраняла «трезвость ума». Работала в библиотеке. На пенсии, в возрасте 65-70 лет стала постепенно меняться по характеру: отмечались угрюмость, резкость в высказываниях, открыто могла выразить недовольство, чего ранее за ней не наблюдалось. Жила одна и обслуживала себя в полном объёме вплоть до самой смерти. Бабка по линии матери умерла в 85 лет от осложнений гнойной инфекции. По характеру была эксцентричная, любила внимание и имела большой круг общения. Часто меняла места работы, мужей. Считала себя «ясновидящей», к ней обращались соседки и приятельницы за «предсказаниями», зарабатывала преимущественно этим до самой старости. После смерти мужа с 70 лет жила одна в частном доме, сама содержала хозяйство. Страдала сахарным диабетом. Об отце известно, что он погиб рано во время ВОВ.

Пробанд родилась в Подмосковье, была единственным ребенком в семье. Воспитывалась матерью и бабкой. В развитии от сверстников не отставала. С детства отмечалась повышенная впечатлительность, фантазии, был страх темноты. Была склонна приписывать высокие способности в учёбе высшим силам: с лёгкостью запоминала формулы на уроках физики, сочиняла песни для мероприятий. Отличалась повышенным интересом к окружающим, любопытством и равнодушием, чуткостью, нравилось общение, с её слов, отлично разбиралась в людях, могла знать, о чём думают её собеседники. Любила одеваться со вкусом, напоказ, принимала знаки внимания. Окончила

10 классов школы и вуз (5 лет), по специальности экономист. Замужем с 25 лет, от брака двое детей. Беременность протекала благополучно, роды самостоятельные, послеродовой период без особенностей. Менопауза с 50 лет, протекала с «приливами», в течение 3 месяцев завершилась. В 50 лет подала на развод из-за регулярной алкоголизации мужа, с тех пор проживала одна. Работала бухгалтером, активно двигалась по карьерной лестнице, впоследствии была главным бухгалтером в бюджетной правительственной структуре. Пользовалась уважением коллег, начальства. С 58 лет на фоне внедрения компьютеров в работу появились трудности: не так быстро усваивала информацию в сравнении с более молодыми коллегами, стала переживать, что «потеряет лицо», думала, что не справляется с ответственностью, но в итоге справилась и порядка 10 лет проработала на компьютере.

Примерно с 60 лет стали отмечаться проявления раздражительности, чередующиеся с навязчивой разговорчивостью, в том числе с незнакомыми людьми в общественных местах: могла сделать замечание, если кто-то себя не так вёл, или наоборот благодушно беседовать с людьми в транспорте или очереди. Такие изменения у пациентки были непривычны для близких, несколько раз приводили к неловким ситуациям, когда она могла грубо кому-то ответить при посторонних. При этом пациентка продолжала работать, жить одна и заниматься своими привычными делами. На пенсию ушла в 68 лет в связи с тем, что, как ей показалось, её начали «вытеснять» из коллектива. После выхода на пенсию начала вести активный образ жизни: возглавила местный совет ветеранов, посещала спортивные кружки по программе активного долголетия (скандинавская ходьба, йога) 4–5 раз в неделю. Проводила время с детьми, внуками. Примерно с этого времени (68–69 лет) стали беспокоить проявления забывчивости больше на текущие события, со временем прогрессировали. Забывала куда шла и куда положила вещи, но через какое-то время вспоминала сама. Не всегда могла припомнить детали

недавних разговоров. С освоением новой цифровой техники, смартфона также испытывала трудности, ограничивалась простыми действиями: звонки, сообщения, фотографии. Некоторое временное ухудшение в состоянии произошло в 81 год на фоне переезда в другую квартиру: была суетлива, отмечалась повышенная тревога при сборах, несобранность, чаще забывала текущую информацию, задавала одни и те же вопросы. Состояние разрешилось самостоятельно в течение месяца после переезда, на новом месте адаптировалась успешно. С 83 лет начала регулярно посещать «Клинику памяти», где проходила курсы нейрокогнитивной реабилитации, субъективно отмечала положительный эффект, получала радость от общения, занятий. По назначению врачей-неврологов в поликлинике принимала различные метаболические и нейротрофические препараты (мексидол, пикамилон, пирацетам) курсами по 1–3 месяца. В НЦПЗ обратилась в 2021 году (84 года) для дообследования и участия в наблюдательном исследовании.

Психический статус

Ориентирована всесторонне верно, но текущую дату называет не сразу, число – неточно. Выглядит моложе своих лет, одета опрятно, пользуется декоративной косметикой. Входит с палками для скандинавской ходьбы, походка с лёгким пошатыванием из стороны в сторону, что объясняет артрозом тазобедренных суставов. Настроена доброжелательно, в беседу вступает охотно, проявляет инициативу. В ответах на вопросы не всегда дает сведения по существу, зачастую отходит от темы разговора, начинает пересказывать житейские истории. Эмоционально производит впечатление приподнятости: много улыбается, смеётся, делает комплименты. Мимические реакции, жесты оживленные. Стремится преподнести себя с выгодной стороны. Отмечается переоценка своих способностей, считает, что она была способна читать мысли, что она особенная, сообщает это с нарочитой скромностью, кокетством. Уровень суждений несколько снижен. Жалуется на забывчивость, проявляющуюся тем, что она забывает о текущих делах,

зачастую рассеянна, теряет вещи по квартире, затем их находит. Не всегда может вспомнить имя известного актера, которого видела по телевизору. Делает себе записки-напоминания о планах на неделю, схему с приемом лекарств. С гордостью рассказывает, что последнее время увлеклась упражнениями по японской методике, считает, что они ей помогают от проблем с суставами. Также жалуется на периодический шум в ушах больше при перемене положения тела, описывает его в деталях: «начинается справа, потом уходит налево и назад, то дующий, то звенящий, то гудящий». Зачастую шум сопровождается лёгким головокружением, проходит в течение минуты. Соглашается с тем, что может быть раздражительна, но уверяет, что это происходит только в ответ на неудобное ей поведение. Не видит ничего странного в том, что она иногда общается с незнакомцами. Проживает одна, по хозяйству себя обслуживает: ходит в магазины, банк, поликлинику, пользуется общественным транспортом, иногда просит дочь разобраться со смартфоном. Настроение характеризует ровным. К своему состоянию относится с неполной критикой – сохранена в отношении соматического и когнитивного состояния, снижена в отношении сопутствующих поведенческих факторов. Суициальные мысли отрицает. Активного бредообразования, обманов восприятия в момент обследования не отмечено. Сон, аппетит достаточные.

При тестировании задания выполняет уверенно, но те, что касаются памяти, требуют более активного вовлечения больной, сосредотачивается на непродолжительное время. Отмечено снижение памяти как на текущие, так и на отдаленные события. Трудности припоминания не всегда компенсируются подсказками. Присутствуют некоторые трудности при выполнении заданий, направленных на оценку оптико-пространственной деятельности: слегка неравномерный контур и расположение цифр на нарисованных часах, куб перерисовывает неточно. Словарный запас по оценке речевой беглости достаточный (литральный-20, категориальный-21). Отмечаются единичные

вербальные парафазии. Относительно сохранены праксис, гнозис, абстрактное мышление.

Соматоневрологический статус

Хронически страдает гипертонической болезнью 3 стадии, артериальная гипертензия 1 степени, риск ССО очень высокий. ХБП С3а (СКФ 57 мл/мин). ИБС: стенокардия напряжения, ФК 2. ХСН 1 ст, ФК 1. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Лёгкое снижение слуха.

Сознание ясное. Ориентирована полностью. Внимание, память на текущие и отдаленные события нерезко снижены. Эмоциональна. Менингеальных знаков нет. Речь без особенностей. По ЧМН: поля зрения ориентировочно сохранены, глазные щели D=S, зрачки D=S, фотореакция живая. Пользуется очками для близости. Движения глазных яблок в полном объёме. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Фонация сохранена. Глотание не нарушено. Слух нерезко снижен, коррекционным аппаратом не пользуется. Парезов нет. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильные рефлексy средней живости. Патологических знаков нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы с негрубым промахиванием с обеих сторон. В позе Ромберга лёгкое пошатывание в стороны без потери равновесия. Походка с элементами атаксии. Функции тазовых органов контролирует.

Принимает: бисопролол 1.25мг 1 раз в день, кардиомагнил 75 мг 1 раз в день.

Результаты психометрического тестирования при первичном осмотре

MMSE = 27 баллов;

MoCA = 23 балла (MIS = 5 баллов);

CDR общий балл = 0.5, сумма баллов = 2.5;

Тест рисования часов = 9 баллов;

FCSRT-IR непосредственное припоминание = 8, суммарное свободное

припоминание = 7, суммарное припоминание с подсказкой = 28, индекс чувствительности подсказок = 51%;

Фонематическая вербальная беглость = 20 слов;

Семантическая вербальная беглость = 21 слово;

NPI-Q = 5 баллов;

MVI-C = 6 баллов;

Иммунологические параметры (первая точка) от 17.12.2021

ЛЭ: 205.2, a1ПИ: 51.0, ПИИ: 4, S100B: 1.16, ОБМ: 0.91

Данные нейровизуализационного обследования (МРТ гол.м. от 17.12.2021) (Рисунок 3): умеренная наружная и слабо выраженная внутренняя гидроцефалия на фоне очаговых изменений вещества мозга сосудистого характера. Отмечаются МР-признаки кальцификации базальных ядер. Fazekas – 2. МТА – 2. РА – 1. FA – 2. GCA – 7.

Диагноз: F06.7X Лёгкое когнитивное расстройство (синдром мягкого когнитивного снижения, амнестический тип). Сопутствующие лёгкие поведенческие нарушения (по типу импульсивности).

Катамнез

Пациентка наблюдалась в НЦПЗ с периодичностью 1 раз в 3 месяца, получала сопутствующую симптоматическую и нейротрофическую терапию (бетагистин 24 мг 1 раз в день 1 мес, ницерголин 30 мг 2 раза в день 3 мес, холина альфосцерат 400 мг 3 раза в день, мексидол 125 мг 3 раза в день 3 мес, цитиколин 1000 мг 1 раз в день 6 мес, ацетил-л-карнитин 295 мг 2 раза в день 3 мес, актовегин 200 мг 3 раза в день 3 мес). В течение полутора лет на фоне лечения отмечалась слабо положительная динамика со стабилизацией

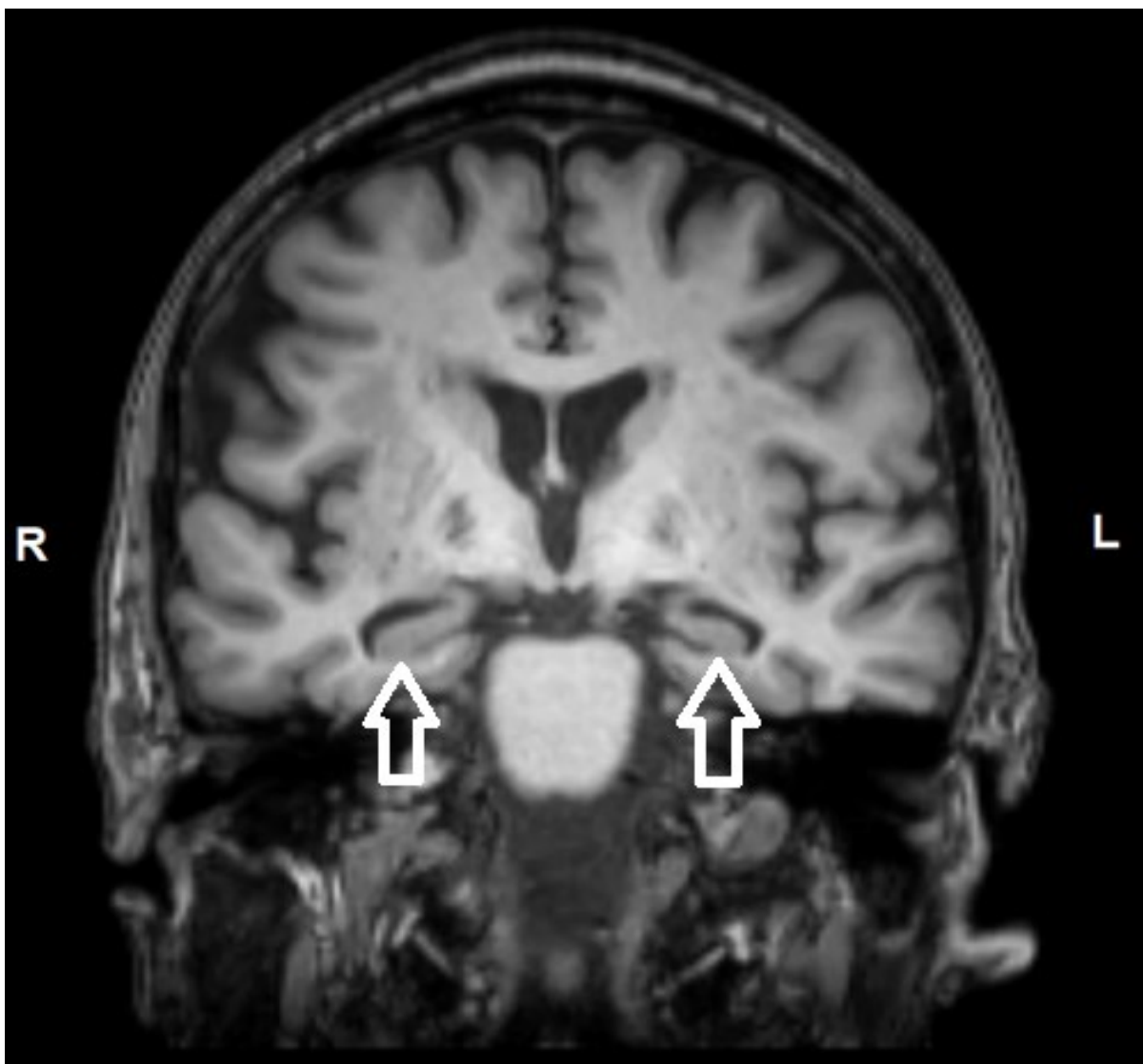


Рисунок 3 – МРТ головного мозга, клинический случай №3. Коронарная проекция на уровне переднего моста. Визуализированы медиальные височные отделы, гиппокампы указаны стрелками.

состояния: субъективно ощущала себя лучше, бодрее, активнее, перестало беспокоить головокружение и заметно снизилась интенсивность шума в ушах. Отмечала лёгкость в ногах. В плане когнитивных нарушений отмечала, что ей легче стало вспоминать людей, которых она встречает на улице. Достаточно быстро для себя пережила кончину родственницы в сентябре 2022 года. Также пациентка отмечала некоторое улучшение эпизодической памяти, ей проще сконцентрироваться, дочь тоже отмечала положительные изменения. Тем не менее, пациентка все равно вела записи, делала себе напоминания, составляла списки дел и покупок. Эмоциональное состояние и поведение пациентки

изменилось незначительно: отмечалось лишь лёгкое уменьшение нервозности со слов пациентки, но дочь эти сведения не подтверждала. Пациентка в той же степени была раздражительна по пустякам, могла заговорить с незнакомцами в транспорте, высказывать недовольство чьим-то внешним видом или поведением. Однако начиная с весны 2023 года состояние пациентки стало постепенно ухудшаться: была эмоциональная, легко плакала при просмотре фотографий, старых фильмов, но быстро успокаивалась. На перемену погоды реагировала слабостью, вновь усиливались шум в ушах и головокружение. Стала менее охотно посещать занятия по ходьбе и йоге, которую совсем забросила. Сузился круг интересов, хотя продолжала поддерживать общение с оставшимися подругами и членами семьи, перестала участвовать в работе совета ветеранов. Пациентке стали сниться яркие сны, во время которых к ней «являлись» святые, умершие близкие, при пробуждении не всегда могла отличить сон от реальности, рассказывала дочери так, будто это происходило на самом деле. Ухудшилась память: готовила более простую еду, так как забывала рецептуру привычных для себя блюд. Иногда забывала, принимала ли таблетки, могла не выпить совсем или выпить дважды. На местности стала чувствовать себя менее уверенной, надо было все записать, держать при себе: адрес, маршрут, что особенно ярко наблюдалось в малознакомой местности. Однократно пациентка потерялась, не знала куда идти, по телефону обращалась к близким за помощью. Дочери пришлось автоматизировать все коммунальные платежи, чтобы пациентке не приходилось о них заботиться. Стала меньше есть из-за снижения аппетита, чувствовала раннее насыщение. За последние 6 месяцев похудела на 3 кг. Продолжала сама справляться с простыми бытовыми делами: посещала привычные места, покупала продукты, готовила, поддерживала порядок дома.

Психический статус в динамике

Ориентирована в месте и собственной личности верно, во времени неточно. Перестала пользоваться декоративной косметикой, одета опрятно. В

беседу вступает охотно, достаточно многословна. Стремится показать себя с выгодной стороны, намекает на свое богатство, былую красоту, особые способности («чтение мыслей»). Не всегда удерживает тему разговора, повышена отвлекаемость. Мышление отличается ригидностью, непоследовательностью, заострением на малозначительных деталях: незаточенный карандаш, следы от печати на листе бумаги. Достаточно внушаема. Эмоционально лабильна, легко плачет при обсуждении чувствительных тем, быстро успокаивается. Мимика живая. Жалобы на ухудшение памяти, не может вспомнить, что делала вчера. По утрам не всегда помнит, что хотела делать. Путает дни недели, числа. Может забыть об очередном приеме лекарств. Рассказывает, что несколько дней назад ей привиделась сестра. Затрудняется пояснить, был ли это сон или на самом деле. Допускает реалистичность этого события. Свое настроение характеризует как ровное. Суицидальные мысли отрицает. Критика к заболеванию частичная: сохранена в отношении когнитивных и соматических жалоб, отсутствует в отношении измененного восприятия. Продуктивной симптоматики в момент осмотра не выявляется, в прошлом не отрицает. Сон не нарушен. Аппетит снижен, похудела на 3 кг за полгода.

При тестировании отмечаются медлительность выполнения заданий, выражен вербальный контроль деятельности. Отмечаются нарушения памяти, более выраженные в динамике, оптико-пространственной деятельности, снижена концентрация внимания, трудности подбора слов и парафазии. Вербальная беглость заметно снизилась (фонематическая-10, семантическая-14). Появились трудности счета, мышление с явлениями упрощения, трудностями абстракции. Гнозис, праксис относительно сохранены.

Результаты психометрического тестирования в динамике

MMSE = 23 балла;

MoCA = 22 балла (MIS = 5 баллов);

CDR общий балл = 1, сумма баллов = 4;

Тест рисования часов = 9 баллов;

FCSRT-IR непосредственное припоминание = 13, суммарное свободное припоминание = 8, суммарное припоминание с подсказкой = 23, индекс чувствительности подсказок = 38%;

Фонематическая вербальная беглость = 10 слов;

Семантическая вербальная беглость = 14 слов;

NPI-Q = 13 баллов;

МБИ-С = 10 баллов.

Иммунологические параметры в динамике:

ЛЭ: 162.8, а1ПИ: 50.2, ПИИ: 3.24, S100B: 1.12, ОБМ: 1.03

Диагноз: F00.2 Деменция при болезни Альцгеймера, атипичная (смешанная) (G30.8+). Стадия лёгкой деменции. Сопутствующие поведенческие нарушения, преимущественно импульсивные.

Анализ клинического случая

В настоящем клиническом наблюдении представлен случай прогрессирующего заболевания у пациентки с преморбидно демонстративными и гипертимными чертами, которые с возрастом и под влиянием болезни заострились и привели к развитию синдрома ЛПН. В молодом возрасте пациентка отличалась впечатлительностью, стремлением быть в центре внимания, была деятельна, продуктивна, слегка эксцентрична в поведении: отмечались элементы магического мышления (вера в потустороннее, сверхъестественное, особые способности). С течением времени личностные особенности пациентки усиливались и нарастали параллельно снижению высших критических функций. Инициальный этап заболевания характеризовался поведенческими нарушениями по типу расторможенности, импульсивности со снижением эмпатии, трудностями удержания социальной дистанции и контекста, отмечались проявления эмоциональной лабильности и раздражительности. Впоследствии проявились лёгкие когнитивные нарушения, преимущественно амнестические, трудности

усвоения новых технологий. Когнитивные расстройства малозаметно прогрессировали со временем, присоединились оптико-пространственные нарушения. Эпизодически на фоне стрессовых ситуаций отмечалась повышенная тревога, лёгкая преходящая спутанность. Достаточно долгое время состояние пациентки оставалось стабильным, но после 80 лет началось ухудшение в виде нарастания мнестических расстройств, преходящей астенической симптоматики, отмечался временный положительный эффект от нейропротективной терапии, но поведенческие нарушения оставались без выраженной динамики. Напротив, отмечалось усиление магического мышления со склонностью к мистическим интерпретациям событий, появление в клинической картине отрывочных галлюцинаций воображения и бредоподобного фантазирования, схожих с криптомнезией: рассказы о «встречах» с умершими, нечеткая грань между сном и реальностью, воспринимаемые как реальные события. Постепенно нарушения привели к выраженному снижению функциональной независимости, стереотипизации и упрощению быта: рутинный прием лекарств, оплата коммунальных счетов требовали внешнего контроля, заметное упрощение рецептуры блюд, пространственные нарушения, доходящие до дезориентировки. В данном случае интерес представляла дифференциация между сосудистым и альцгеймеровским когнитивным расстройством, а также специфической формой нейродегенеративного заболевания — деменцией с тельцами Леви. Отсутствие ядерных симптомов ДТЛ в виде флуктуации сознания, экстрапирамидных нарушений и истинных галлюцинаций в клинической картине пациентки, несмотря на характерный поздний возраст манифестации и ночные нарушения, позволили исключить данный диагноз. Поведенческие нарушения, описанные в настоящем примере: эмоциональная лабильность, раздражительность, астенические состояния и преходящая спутанность — характерны для инициальных этапов сосудистого когнитивного расстройства, однако для диагностики сосудистых когнитивных нарушений отсутствовал

подтверждённый анамнез сосудистого события или характерные изменения по данным нейровизуализации с отчетливой неврологической симптоматикой. Тем не менее, принимая во внимание множественный мелкоочаговый характер поражения белого вещества сосудистого характера на МРТ, неравномерное во времени и постепенно прогрессирующее течение заболевания с преобладанием мнестических и оптико-пространственных нарушений, а также заметное заострение личностных черт пациентки, диагноз можно сформулировать как смешанную (атипичную) болезнь Альцгеймера. По данным измерений иммунологических маркеров отмечалось снижение активации ЛЭ и снижение ПИИ, что согласуется с иммунологическими маркерами прогрессирования когнитивного дефицита.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ

1. Диагностические критерии ISTAART для синдрома ЛПН по [Ismail Z. et al., 2016]

Наличие всех нижеследующих критериев является необходимым для диагностики синдрома ЛПН:

I. Изменение поведения или личности:
1. Отмечаемые пациентом, информантом или врачом изменения в поведении или личности, манифестировавшие в старшем возрасте (≥ 50 лет), персистирующего или интермиттирующего характера в течение ≥ 6 месяцев;
2. Данные изменения представляют собой отчетливое отклонение от привычного для индивида образа поведения или личностного уклада, подтверждаемое наличием хотя бы одного из следующих проявлений:
а. Снижение мотивации: проявления апатии, аспонтанности, индифферентности;
б. Аффективная дисрегуляция: наличие тревоги, дисфории, эмоциональной лабильности, раздражительности;
с. Импульсивность: проявления ажитации, расторможенности, патологической активности, персевераций, фиксации на стимуле (застывание, ригидность, трудности переключения и торможения);
д. Нарушение поведения в обществе: дефицит эмпатии, критичности, утрата социальных навыков или чувства такта, заострение личностных черт;
е. Нарушенное восприятие или содержание мышления: наличие бредовых идей, паранойяльности, галлюцинаций.
II. Клиническая значимость нарушений:

1. Интенсивность поведенческих проявлений должна быть достаточной для того, чтобы вызывать, по крайней мере, минимальные нарушения в одной или нескольких из следующих сфер:

a. Межличностные отношения;

b. Социальное функционирование;

c. Способность к выполнению профессиональной деятельности.

III. Функциональная независимость:

Пациент, как правило, сохраняет независимость в повседневной жизни с минимальным использованием вспомогательных средств или посторонней помощи.

IV. Исключение сторонних состояний:

Коморбидные синдромы могут присутствовать, однако поведенческие или личностные изменения не должны быть следствием другого более актуального психического расстройства (например, генерализованного тревожного, большого депрессивного, маниакального или психотического расстройства), последствиями травматических или общемедицинских (соматических) причин, а также эффектов психоактивных веществ или лекарственных препаратов.

V. Исключение деменции:

1. Пациент не должен соответствовать критериям синдрома деменции (например, вследствие болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и других причин).

2. Синдром МКС может быть установлен одновременно с синдромом ЛПН.

2. Опросник на лёгкие поведенческие нарушения.

Оригинальная версия опросника на лёгкие поведенческие нарушения (Mild Behavioral Impairment Checklist, далее МБИ-С) включает 34 вопроса, которые сгруппированы в пять доменов: снижение мотивации, аффективная дисрегуляция, импульсивность, нарушения поведения в обществе и обманы восприятия с нарушениями мышления по содержанию [Ismail Z. et al., 2017]. Вопросы позволяют оценить степень выраженности симптомов от 1 до 3. Опросник предназначен для клинического и исследовательского применения и должен заполняться информантом пациента (например, родственником). Использование МБИ-С не требует специальной подготовки. Результаты опросника суммируются в общий балл, который позволяет не только заподозрить синдром лёгких поведенческих нарушений (далее ЛПН) по достижению определенного порога (в данном исследовании использовался порог в 6 баллов, как наиболее распространённый в других исследованиях), но и количественно оценить выраженность симптомов в рамках синдрома ЛПН. К настоящему времени опросник доступен на 16 языках, но до сих пор не был адаптирован на русский язык.

В связи с этим для разработки русскоязычной версии МБИ-С методом итерационного прямого и обратного перевода исследовательской группой, состоящей из специалистов в сфере психиатрии, неврологии и лингвистики (совместно с Центром языка и мозга НИУ ВШЭ, директор — докт. филол. наук Драгой О.В.), был подготовлен перевод опросника с английского на русский язык, который затем прошел лингвокультуральную адаптацию перевода писателем-журналистом с медицинским образованием. На следующем этапе опросник был переведен обратно на английский. Эти два этапа выполняли разные члены исследовательской группы, работавшие независимо друг от друга, чтобы избежать взаимного влияния. После обратного перевода на английский язык текст был отправлен ее автору, который сравнил полученный вариант с оригинальной версией МБИ-С. Были выявлены расхождения и

предложены корректировки, которые были рассмотрены командой русскоязычного перевода для внесения согласованных изменений. Затем обновленный вариант снова перевели на английский и был сопоставлен автором с оригиналом, после чего процесс успешно завершился. Благодаря этому итерационному подходу была создана русскоязычная версия опросника на лёгкие поведенческие нарушения, представленная ниже, максимально точно отражающая контекст и замысел оригинального опросника МВИ-С.

Инструкция:

Обводите «Да» только в том случае, если описываемое поведение наблюдается не менее 6 месяцев (постоянно либо время от времени) и отличается от привычного для человека образа поведения. Во всех остальных случаях обводите «Нет».

Оцените, насколько отмеченное вами изменение выражено: 1 = слабо (заметное, но незначительное изменение); 2 = умеренно (значительное, но не кардинальное изменение); 3 = сильно (очень заметно, кардинальное изменение). Если в вопросе более одного пункта, оценивайте наиболее выраженное изменение.

A	<i>Этот раздел описывает заинтересованность, мотивацию и побуждения</i>			
A1	Утратил ли человек интерес к друзьям, семье или домашним делам?	ДА НЕТ	1 2 3	
A2	Утратил(а) ли он(а) интерес к темам, которые обычно его(её) привлекали?	ДА НЕТ	1 2 3	
A3	Стал(а) ли он(а) менее активным(ой) и непосредственным(ой) — например, менее склонным(ой) начинать или поддерживать беседу?	ДА НЕТ	1 2 3	
A4	Потерял(а) ли он(а) мотивацию к занятиям, связанным с делами или увлечениями?	ДА НЕТ	1 2 3	
A5	Стал(а) ли он(а) реже, чем обычно, проявлять эмоции и ласку?	ДА НЕТ	1 2 3	
A6	Стал(а) ли он(а) равнодушен(а) ко всему?	ДА НЕТ	1 2 3	
D	<i>Этот раздел описывает симптомы, связанные с настроением и тревогой</i>			
D1	Испытывает ли он (она) тоску, подавленность? Бывает ли он (она) плаксивым(ой)?	ДА НЕТ	1 2 3	

D2	Снизилась ли его (её) способность испытывать чувство удовольствия?	ДА НЕТ	1	2	3	
D3	Стал(а) ли он(а) переживать за свое будущее или чувствовать, что потерпел(а) неудачу?	ДА НЕТ	1	2	3	
D4	Считает ли он(а) себя обузой для семьи?	ДА НЕТ	1	2	3	
D5	Стал(а) ли он(а) больше тревожиться или беспокоиться о повседневных делах (например, о мероприятиях, встречах и т.п.)?	ДА НЕТ	1	2	3	
D6	Бывает ли, что он(а) ощущает себя очень напряженным(ой), не может расслабиться, испытывает дрожь или панику?	ДА НЕТ	1	2	3	
I	<i>Этот раздел описывает способность контролировать своё поведение и побуждения, возможность отказываться от сиюминутного удовольствия ради отложенной выгоды, а также пищевые привычки</i>					
I1	Стал(а) ли он(а) взбудораженным, агрессивным, раздражительным или вспыльчивым?	ДА НЕТ	1	2	3	
I2	Стал(а) ли он(а) вступать в ненужные и нехарактерные для него (неё) споры?	ДА НЕТ	1	2	3	
I3	Стал(а) ли он(а) более импульсивным(ой), склонным(ой) к необдуманным поступкам?	ДА НЕТ	1	2	3	
I4	Проявляет ли он(а) сексуальную расторможенность или навязчивое поведение, которое может быть расценено как оскорбительное, например, трогает себя или других, обнимает, щупает и т.д.?	ДА НЕТ	1	2	3	
I5	Стал ли он(а) более нетерпеливым и не выдерживает даже малейших неудобств? Сложно ли ему (ей) справляться с задержками, ожиданием событий или своей очереди?	ДА НЕТ	1	2	3	
I6	Стал(а) ли он(а) более безответственно и безрассудно водить машину (например, превышает скорость, резко поворачивает, резко перестраивается и т.п.)?	ДА НЕТ	1	2	3	
I7	Стал(а) ли он(а) более упрямым(ой) и нетерпимым(ой) к чужому мнению, т.е. непривычно настаивает на своём, не принимает другие точки зрения?	ДА НЕТ	1	2	3	
I8	Изменились ли его (её) привычки, связанные с приемом пищи (например, он(а) переедает, набивает рот, ест только определенные продукты или обязательно в определённом порядке)?	ДА НЕТ	1	2	3	
I9	Перестал(а) ли он(а) наслаждаться вкусом еды? Стал(а) ли есть меньше?	ДА НЕТ	1	2	3	
I10	Хранит и накапливает ли он(а) ненужные вещи, хотя раньше так не делал(а)?	ДА НЕТ	1	2	3	
I11	Появились ли у него (неё) повторяющиеся или навязчивые действия?	ДА НЕТ	1	2	3	

I12	Возникли ли у него (неё) в последнее время проблемы с контролем за курением, употреблением алкоголя или наркотиков, азартными играми, кражами в магазинах?	ДА НЕТ	1	2	3	
S	<i>Этот раздел описывает следование общественным нормам и правилам поведения в обществе, чувство такта и эмпатию</i>					
S1	Стал(а) ли он(а) меньше задумываться о том, как его (её) слова или поступки влияют на других? Стал ли он(а) равнодушным(ой) к чувствам других людей?	ДА НЕТ	1	2	3	
S2	Стал(а) ли он(а) открыто говорить об очень личных или деликатных вещах, которые обычно не обсуждаются на публике?	ДА НЕТ	1	2	3	
S3	Произносит ли он(а) грубые, нецензурные слова или делает непристойные замечания сексуального характера, которые раньше для него (неё) были бы не характерны?	ДА НЕТ	1	2	3	
S4	Утратил(а) ли он(а) чувство такта и понимание того, что говорить и как вести себя в обществе или в личном общении?	ДА НЕТ	1	2	3	
S5	Заговаривает ли он(а) с незнакомыми людьми как со знакомыми или вмешивается в их дела?	ДА НЕТ	1	2	3	
P	<i>Этот раздел описывает устойчивые убеждения и изменения восприятия</i>					
P1	Появилась ли у него (неё) убежденность в том, что ему (ей) угрожает опасность, или что другие собираются причинить ему (ей) вред или украсть принадлежащие ему (ей) вещи?	ДА НЕТ	1	2	3	
P2	Появилась ли у него (неё) подозрительность в отношении намерений или мотивов других людей?	ДА НЕТ	1	2	3	
P3	Есть ли у него (неё) нереалистичные представления о своей власти, богатстве или способностях?	ДА НЕТ	1	2	3	
P4	Слышит ли он(а) голоса или разговаривает с воображаемыми людьми или "духами"?	ДА НЕТ	1	2	3	
P5	Говорит ли он(а) или ведет себя так, будто видит что-то (например, людей, животных, насекомых), что на самом деле не существует?	ДА НЕТ	1	2	3	

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. КАРТА ПАЦИЕНТА

КАРТА ПАЦИЕНТА (ПЕРВИЧНАЯ)					
			Тел:	ДАТА	
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ					
ШИФР	ПОЛ	М _____		№	ИБ
		Ж			
ДАТА РОЖДЕНИЯ	ИНВАЛИДНОСТЬ	нет	I	II	III
ПОЛНЫХ ЛЕТ	ПО ПСИХ.ЗАБ.	да	нет _____		
СЕМЕЙНЫЙ СТАТУС	женат/замужем	среднее			
	не женат/не замужем	ОБРАЗОВАНИЕ	средне-специальное		
	вдовец/вдова		высшее		
	в разводе	лет ()			
С КЕМ ПРОЖИВАЕТ	с женой/мужем	ПРОФЕССИЯ			
	с детьми	НА ПЕНСИИ	по возрасту		
	с сиделкой		по состоянию здоровья		
	один	ДИАГНОЗ:			
	другое	КОГ: Н/С/М/Д; А/НА; МФ/ПФ			
F		ПОВ: ПСИХИЧЕСКИЙ: Н/МВИ/ДР			
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОСТОЯНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА					
АГ	ИБС	ТравмаГ	СД2	НизкОбр	Слух
Зрение	Охол/ЛПНП	ХСН	КП	Билингв	
Кур	Алк	Ож	Гип	Соц	Депр
С-19	Походка	Среда	СЖП	СЖР	Опер
ФАКТОРЫ РИСКА					
КУРЕНИЕ	не курит				
	курил в прошлом на протяжении ____ лет				
	курит		менее 1/2 пач/сут		
			1/2-1 пач/сут		на протяжении ____ лет

более 1 пач/сут		
АЛКОГОЛЬ В НЕДЕЛЮ (ед.) ¹	систематическое употребление в прошлом да нет	
	нет	да
	<1	
	1-3	
>3		
¹ 1ед. алкоголя =25 мл 40% или 175 мл вина или 330 мл пива		
ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	длительность	<70 70-150 МИНУТ В НЕДЕЛЮ >150
	варианты	Высокоинтенсивная: Слабоинтенсивная:
ОЖИРЕНИЕ	Нет	Избыточный вес I II III
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ	кратность	регулярно 3-4 раза в неделю 1-2 раза в неделю реже 1 раза в неделю
	варианты	реже 1 раза в месяц
		интеллектуальный труд, музыка, рисование, чтение, изучение иностранного языка, когнитивный тренинг
		другие
СОЦИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ	регулярно	
	3-4 раза в неделю	
	1-2 раза в неделю	
	реже 1 раза в неделю реже 1 раза в месяц	
АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ		
Наследственность	Когнитивные р-ва Аффективные р-ва Шизофрения Сосудистые заб. (ОНМК, ИМ) Другое	
Преморбид		

Анамнез	
Инициальный этап	
Структура когнитивных нарушений	
MMSE: МОСА: 3: Н: В: С: Р: А: П1: П2: П3: О: +1 FCSRT-IR НПП: СП1: ПП1: СП2: ПП2: СП3: ПП3: СДТ:	

TMT-A:		TMT-B:		FAQ:		MISH:		GDS-15:		MADRS:	
HADS-A:		HADS-D:									
CDR T:		II:		O:		Cy:		Co:		Y: Ca:	
MBI-C :		I: II:		III: IV:		V:		NPI-Q:		B6Ф: B6C:	
MPT Д		GCA		WML		MTA		PA		FA	
Нейротест Д		ЛЭ		А1ПИ		ПИИ		ОБМ		S100	
Маркеры: ApoE Д		APP/PSEN1/PSEN2		Aβ		pT		tT			
ЛЕЧЕНИЕ постоянно											
курс											
КАРТА ПАЦИЕНТА (ПОВТОРНАЯ)											
ШИФР											
КАТАМНЕЗ											
Д V__:											
ЛЕЧЕНИЕ постоянно											
курс											
КОНЕЧНАЯ ТОЧКА: БА(ран/поз/атип)/ЛВД(bv)/ППА(sv/nfv/lv)/ДТЛ/СД/др											
КОГНИТИВНЫЙ: СХ-Х-МХ-0-МЛ-Л-СЛ				ПСИХИЧЕСКИЙ: СХ-Х-МХ-0-МЛ-Л-СЛ				ФУНКЦИОНАЛ: СХ-Х-МХ-0-МЛ-Л-СЛ			

MMSE:											
МОСА:	3:	Н:	В:	С:	Р:	А:	П1:	П2:	П3:	О:	+1
FCSRT-IR	НПП:	СП1:	ПП1:	СП2:	ПП2:	СП3:	ПП3:	CDT:			
TMT-A:	TMT-B:	FAQ:		MISH:		GDS-15:	MADRS:				
HADS-A:	HADS-D:										
CDR T:	П:	О:		Су:		Со:	У:		Са:		
МБИ-С :	I:	II:	III:	IV:	V:	NPI-Q:	B6Ф:		B6C:		
КАТАМНЕЗ										Д V__:	
ЛЕЧЕНИЕ постоянно											
Курс											
КОНЕЧНАЯ ТОЧКА: БА(ран/поз/атип)/ЛВД(bv)/ППА(sv/nfv/lv)/ДТЛ/СД/др											
КОГНИТИВНЫЙ:				ПСИХИЧЕСКИЙ:				ФУНКЦИОНАЛ:			
СХ-Х-МХ-0-МЛ-Л-СЛ				СХ-Х-МХ-0-МЛ-Л-СЛ				СХ-Х-МХ-0-МЛ-Л-СЛ			
MMSE:											
МОСА:	3:	Н:	В:	С:	Р:	А:	П1:	П2:	П3:	О:	+1
FCSRT-IR	НПП:	СП1:	ПП1:	СП2:	ПП2:	СП3:	ПП3:	CDT:			
TMT-A:	TMT-B:	FAQ:		MISH:		GDS-15:	MADRS:				
HADS-A:	HADS-D:										
CDR T:	П:	О:		Су:		Со:	У:		Са:		
МБИ-С :	I:	II:	III:	IV:	V:	NPI-Q:	B6Ф:		B6C:		