

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

*На правах рукописи*



Морозова Ирина Олеговна

**Факторы прогрессирования умеренных когнитивных расстройств**

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Преображенская Ирина Сергеевна

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Понятие когнитивных нарушений и деменции.....	13
1.2. Модифицируемые факторы риска развития когнитивных нарушений и деменции .....	17
1.2.1. Артериальная гипертензия.....	18
1.2.2. Сахарный диабет .....	21
1.2.3. Курение .....	24
1.2.4. Ожирение и метаболический синдром.....	24
1.2.5. Социально-экономические факторы .....	26
1.2.6. Физическая активность.....	27
1.2.7. Депрессия .....	28
1.3. Немодифицируемые факторы риска и генетические особенности развития когнитивных нарушений .....	29
1.3.1. Вклад гена аполипопротеина Е.....	30
1.3.2. Полигенный риск развития деменции.....	31
1.3.3. Микрочип для анализа генетических маркеров.....	32
1.4. Краткие итоги .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1. Общая характеристика пациентов.....	34
2.2. Нейропсихологическое тестирование .....	37
2.3. Протокол сбора крови, анализ показателей крови .....	38
2.4. Генотипирование, подсчет значения полигенного риска .....	38
2.5. Нейровизуализационный метод исследования .....	40
2.6. Описание курса когнитивной нейрореабилитации.....	40
2.7. Статистическая обработка данных.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	43
3.1. Анализ выборки.....	44
3.1.1 Социо-демографическая характеристика .....	44

3.1.2 Сравнение испытуемых, оставшихся в исследовании и выбывших из него.....	45
3.2. Когнитивные нарушения у пациентов исследуемых групп.....	52
3.2.1. Характеристика выполнения когнитивных шкал при первом визите .....	52
3.2.2. Сравнение подразделов когнитивных шкал при первом визите и при повторном визите через три года.....	56
3.3. Взаимосвязь социо-демографических, анамнестических показателей и динамики когнитивных функций .....	60
3.4. Взаимосвязь биомаркеров крови и динамики когнитивных функций .....	67
3.5. Взаимосвязь нейровизуализационных данных и динамики когнитивных нарушений.....	71
3.6. Влияние генетических маркеров на динамику когнитивных нарушений.....	76
3.6.1. Оценка взаимосвязи генетического варианта аполипопротеина Е и выраженности когнитивных расстройств .....	76
3.6.2. Оценка полигенного риска.....	80
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	84
4.1. Характеристика выборки, сопутствующие заболевания и лекарственная терапия .....	84
4.2. Когнитивные расстройства и их динамика у пациентов исследуемых групп .....	85
4.3. Связь лабораторных показателей с динамикой когнитивных нарушений.....	87
4.4. Связь нейровизуализационных данных с динамикой когнитивных нарушений.....	89
4.5. Влияние генетических факторов на динамику когнитивных нарушений .....	90
4.5.1. Аполипопротеин Е .....	91
4.5.2. Полигенный риск .....	92
4.6. Особенности выборки и проведения проспективного исследования.....	93
4.7. Дальнейшие перспективы .....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	95

ВЫВОДЫ .....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	117
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ В .....	120
ПРИЛОЖЕНИЕ Г .....	121
ПРИЛОЖЕНИЕ Д .....	125

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В настоящий момент заболеваемость деменцией и додементными когнитивными нарушениями по всему миру растет. По данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире насчитывается около 50 миллионов людей с деменцией [5]. Этиологического лечения деменции, обусловленной нейродегенеративным процессом, пока не существует. Ввиду этого основной упор медицинской помощи направлен на изучение факторов риска и профилактику когнитивных нарушений, а также их раннюю диагностику и лечение, что может отсрочить начало или прогрессирование заболевания [4].

Умеренное когнитивное расстройство (УКР) – состояние, которое занимает промежуточное положение между когнитивно здоровым старением и деменцией. Доля общего населения с деменцией в возрасте 60 лет и старше составляет от 5% до 8% [5], в то время как больные УКР в той же возрастной категории составляют 12-18% населения [120]. Согласно результатам российских исследований, распространенность когнитивных нарушений разной степени выраженности на приеме у врача общего профиля среди пациентов старше 60 лет составляет выше 50% [19]. Наиболее эффективное лечение достигается у пациентов в додементной стадии и на стадии легкой деменции, поэтому важно не только своевременно выявлять когнитивные нарушения, но и оценивать факторы риска прогрессирования когнитивного дефицита именно у группы больных УКР [138].

На прогрессирование когнитивных нарушений влияет множество факторов риска, которые можно разделить на две большие группы: модифицируемые и немодифицируемые.

К немодифицируемым факторам риска прогрессии когнитивных расстройств относятся генетические особенности, которые могут быть не только причиной развития того или иного заболевания, для которого характерна деменция (например, болезнь Альцгеймера (БА), болезнь диффузных телец Леви (ДТЛ),

лобно-височная дегенерация (ЛВД)) [112, 132], но и оказывать влияние на скорость прогрессии когнитивных нарушений, в том числе их трансформации из УКР в деменцию [138]. Наиболее изученными генами, связанным с когнитивным снижением, являются ген, кодирующий белок-предшественник бета-амилоида (APP), пренеселины 1 и 2, а также ген аполипопротеина Е (АПОЕ), аллель  $\epsilon 4$  которого ассоциирован с развитием как сосудистой деменции [125], так и БА [24]. Ген АПОЕ в том числе входит в группу генетических факторов, предрасполагающих к прогрессии когнитивных нарушений. Для комплексной оценки влияния различных генов используют метод подсчета полигенного риска (ПГР), который получается путем сложения множества однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Несколько моделей ПГР, основанные на разном количестве SNP были ассоциированы как с риском развития БА [160], так и прогрессированием УКР в деменцию [122].

К модифицируемым факторам риска развития когнитивных расстройств относится в том числе сопутствующая соматическая, особенно – сердечно-сосудистая патология и сосудистые факторы риска. Так, проведенные исследования показывают, что скорость развития нейродегенерации, в том числе таких ее морфологических проявлений, как снижение объема головного мозга и компенсаторное расширение желудочков [49, 159] связана в том числе с наличием и выраженностью сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [45]. Таким образом, к маркерам когнитивного снижения можно отнести в том числе наличие лабораторных изменений, подтверждающих наличие у пациента заболеваний, потенциально оказывающих влияние на дальнейшую прогрессию когнитивных расстройств.

Исходя из сказанного выше, оценка модифицируемых и немодифицируемых факторов риска потенциально может помочь выявить популяцию пациентов, склонных к развитию когнитивных нарушений, и способствовать не только ранней диагностике, но максимально раннему началу необходимого лечения.

## **Степень разработанности темы исследования**

В современноц отечественной и зарубежной медицинской литературе представлено большое количество статей, посвященных вопросам факторов риска развития когнитивных нарушений. В то же время отмечается низкая диагностика умеренных когнитивных расстройств. Особое внимание в зарубежной литературе уделяется комплексной оценке факторов, влияющих на ухудшение когнитивных нарушений. При этом отмечается, что требуются новые лонгитюдные обсервационные исследования, оценивающие вклад различных факторов на дальнейшую прогрессию когнитивных расстройств.

## **Цель и задачи исследования**

Выделить потенциальные маркеры когнитивного снижения в российской популяции пациентов с УКР и оценить влияние на них нейрореабилитации.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Изучить связь генетических показателей (аллелей гена АПОЕ и панели значений полигенного риска) с динамикой когнитивных показателей пациентов с УКР.
2. Выявить взаимосвязь лабораторных показателей липидного обмена, уровня сахара крови, показателей свертываемости, наличия, а также выраженности анемии с динамикой когнитивных показателей у пациентов с УКР.
3. Оценить взаимосвязь изменений, полученных при нейровизуализации и динамики когнитивных показателей у пациентов с УКР.
4. Оценить влияние нейрореабилитации на динамику когнитивных показателей у исследуемых пациентов.
5. Выявить динамику когнитивных показателей за 3-х летний катамнестический период наблюдения.
6. Выделить потенциальные маркеры когнитивного снижения в российской популяции пациентов с УКР.

## **Научная новизна**

В данной работе впервые оценена зависимость динамики когнитивных функций от генетических, лабораторных показателей крови и нейровизуализационных показателей в когорте пациентов с УКР, проходящих когнитивную нейрореабилитацию.

Отдельно в лонгитюдном трехлетнем исследовании проанализированы факторы, оказывающие влияние на прогрессию когнитивных расстройств у пациентов с УКР в российской популяции.

Также впервые проанализировано комплексное влияние генетических факторов, в том числе с помощью расчета ПГР, на выборке пациентов с УКР в российской популяции.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные данные развивают представления о взаимосвязи генетических, лабораторных, нейровизуализационных изменений и динамики когнитивных нарушений у пациентов с УКР.

Результаты проведенного исследования могут облегчить выявление лиц, предрасположенных к когнитивному снижению. Выявление лиц с повышенным риском развития когнитивных нарушений будет способствовать своевременному оказанию медицинской помощи в виде ранней профилактики когнитивных расстройств и коррекции модифицируемых факторов риска.

Использование полученной информации о факторах риска, потенциально, может позволить разделять пациентов на различные когорты риска развития деменции, что в свою очередь облегчит адекватное распределение загруженности медицинской сети амбулаторной помощи.

## **Методология и методы исследования**

Объектом исследования являлись пациенты в возрасте от 50 лет с УКР, подтвержденным анамнестическими, клиническими и нейропсихологическими данными. Предметом исследования являлось изучение факторов риска прогрессирования когнитивных нарушений.

Пациентам проводилось клиническое, подробное неврологическое, лабораторное, генетическое и нейровизуализационное обследования. Всем пациентам выполнялось анкетирование (на момент включения в исследование и при повторном осмотре три года) с использованием: теста рисования часов (CDT), клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской когнитивной шкалы (MoCA).

Все пациенты получали нейрокогнитивный тренинг после включения в исследование, а также дневное стационарное лечение согласно стандартном оказания медицинской помощи. Через 3 года пациенты были приглашены на повторный осмотр, где им повторно проводился клинический и неврологический осмотр, а также вышеперечисленные шкалы.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Потенциальными маркерами когнитивного снижения в российской популяции пациентов с УКР являются гомозиготное носительство АПОЕ  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , низкий уровень образования, возраст пациентов, отсутствие занятий интеллектуальным трудом, наличие выраженных сосудистых изменений и атрофии вещества мозга. Наиболее сильным и независимым фактором риска прогрессирования когнитивных нарушений является гомозиготное носительство АПОЕ  $\epsilon 4/\epsilon 4$ .

2. Отсутствие существенного нарастания когнитивных нарушений в период трехлетнего наблюдения могло быть связано с тем, что значительная часть

пациентов имела полифункциональный амнестический тип УКР, а также проводила мультимодальную нелекарственную терапию, включая когнитивный тренинг.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Результаты проведенного исследования соответствуют направлениям исследования специальности, конкретно пункту паспорта специальности № 18. Нейрогериятрия (Медикаментозные и немедикаментозные, физические, психотерапевтические, психологические методы лечения и коррекции соматического и неврологического статуса пациентов пожилого возраста. Переносимость и безопасность лечения, исследование качества жизни, социальная адаптация и организация лечебной и реабилитационной помощи пожилым пациентам).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Полученные соискателем результаты достоверны, базируются на достаточном клиническом материале (полное клиническое, генетическое и нейровизуализационное обследование 338 участников исследования). Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием электронно-вычислительной техники, программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.26.0 (разработчик –IBM Corporation, США), программы Python и R software версии 4.4.0. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Проверена первичная документация (копии историй болезни, протоколы исследования).

Основные положения и результаты исследования были представлены на конференциях: Научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии в психиатрии и наркологии: диагностика, лечение,

реабилитация и организация помощи» (Екатеринбург, 28-29 сентября 2023); 8-я Всероссийская научно-практическая конференция «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы и возможные пути решения» (Москва, 30 октября 2023); II Международный форум геномных и биомедицинских технологий «От рождения до активного долголетия» (Сургут, 30 ноября - 2 декабря 2023); Научно-практическая конференция «Когнитивная Неврология» (Москва, 19 марта 2024); Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная 120-летию со дня рождения академика А.В. Снежневского (Москва, 21 мая 2024); Научно-практическая конференция "Когнитивное здоровье как междисциплинарная проблема" (Москва, 24 мая 2024).

Апробация диссертационной работы проведена на кафедре нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол апробации №14 от 26 февраля 2025 года.

### **Личный вклад автора**

Все этапы исследования выполнены автором лично или при его непосредственном участии. Автором лично были собраны и оценены клинические данные пациентов, участвовавших в исследовании. Выделение ДНК крови было выполнено коллективом отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Генетический анализ, подсчет значения ПГР был выполнен коллективом Лаборатории технологий молекулярной диагностики на базе ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН с участием автора исследования. Курс когнитивной нейрореабилитации был проведён коллективом Клиники памяти ПНД № 15 и ПНД № 23 г. Москвы. Автор обеспечивал организацию сбора, транспортировки и хранения биологических жидкостей, а также принимал непосредственное участие в анализе и обработке полученных

данных. Автором проведен анализ литературных данных, произведена оценка и интерпретация полученных результатов исследования, сформированы выводы проведенного исследования. Результаты работы представлены автором диссертации лично на конференциях.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации автором опубликовано 5 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed) и 2 публикации сообщений в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа содержит следующие структурные элементы: введение, обзор литературы по теме исследования, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, а также список литературы, включающий работы на русском (20 источников) и иностранном (142 источника) языках. Работа изложена на 127 страницах, включая список литературы и приложения, и содержит 23 таблицы и 16 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Понятие когнитивных нарушений и деменции

Согласно определению ВОЗ, деменция – это полиэтиологическое состояние, развивающееся в результате повреждения структур головного мозга и проявляющееся клинически значимым снижением когнитивных функций, в большей степени, чем это наблюдается при нормальном старении. Согласно современным критериям, деменция – синдром, проявляющийся когнитивными нарушениями, вследствие которых пациент вынужден отказаться от привычной социальной, бытовой, профессиональной активности, либо осуществлять ее с помощью посторонней поддержки. Наиболее распространенными причинами деменции являются такие заболевания, как БА, сосудистая деменция, ДТЛ и ЛВД. При этом по общемировым данным на БА приходится до 60-70% всех случаев деменции [1].

Около 30 лет назад важной темой обсуждения в научном сообществе стала необходимость выделения категории снижения когнитивных функций, превышающей таковую при нормальном старении, но не достигающей степени деменции [135]. В 1988 году Riesberg и соавт. предложили использовать для пациентов, когнитивные расстройства которых выходили за рамки нормального старения, но не соответствовали критериям деменции, термин «мягкое когнитивное снижение» (англ. *mild cognitive impairment*), в России наиболее часто используется вариант перевода «УКР» [128]. Впоследствии Peterson и др. разработали критерии постановки данного диагноза, делая акцент на жалобах и клинических проявлениях снижения памяти, что позволило выявить так называемый амнестический вариант УКР, фактически являющийся додементной стадией БА. В 2003 году данные критерии были пересмотрены, что позволило выделить такие варианты УКР, как неамнестическое моно- и полифункциональное когнитивное расстройство [119]. В пересмотренных критериях, помимо нарушения

по меньшей мере одного когнитивного домена, учитывалось отсутствие нарушений самообслуживания и установленной деменции.

Международные классификации Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5) и Международная классификация болезней (МКБ) 10 пересмотра также выделяют отдельное предметное состояние когнитивных нарушений («мягкое» или «легкое» нейрокогнитивное расстройство согласно DSMV, умеренное и\или легкое когнитивное расстройство согласно МКБ-10). Критерии постановки данного синдрома схожи с УКР и представляют из себя следующие критерии: 1) наличие жалоб пациента на снижение когнитивных функций или наблюдение врача-специалиста, 2) объективно подтвержденная когнитивная дисфункция одного или нескольких доменов 3) сохранение самообслуживания и функциональной независимости и 4) отсутствие деменции. В 2018 году в 11 пересмотре МКБ был также добавлен термин мягкого нейрокогнитивного расстройства в соответствии с критериями DSM-5. При этом сделана пометка, что ранее то же состояние описывалось термином «мягкое когнитивное снижение» [6].

В России термины, обозначающие когнитивный дефицит, имеют свою историю развития. Ряд специалистов опираются на дословный перевод словосочетания и используют термин «мягкое когнитивное снижение» [13, 17]. Левин и соавт. подчеркивают серьезность вышеупомянутой патологии и считает более уместным употребление термина УКР, используя его в своих трудах, эта точка зрения разделяется многими исследователями [8, 16]. Следует отметить, что различными российскими учеными также отмечалась неоднородность синдрома УКР. Так, Яхно и соавт. предложили в 2005 году выделить отдельно легкое и умеренное когнитивное расстройство [20]. Левин и соавт. отмечают широкий диапазон и гетерогенность состояний УКР, и призывают объединить УКР и легкую деменцию в отдельную группу переходного когнитивного синдрома [12].

Необходимо понимать, что, несмотря на огромное количество определений, по своей сути УКР, мягкое нейрокогнитивное расстройство и мягкое когнитивное снижение обозначают одно и то же состояние и могут использоваться как

синонимы. Во избежания разночтений терминов, указанное состояние когнитивной дисфункции мы в дальнейшем будем обозначать единым термином УКР.

Под УКР подразумевается не преддементная стадия БА или другой деменции. УКР – это синдром, исход которого зачастую приводит к деменции, но не гарантирует ее появление. Необходимо принимать во внимание гетерогенность этого состояния и выделять подтипы УКР. Чаще всего УКР подразделяют на амнестический и неамнестический тип в зависимости от наличия характерного нарушения памяти, при этом в БА переходит чаще именно амнестический тип [119, 135].

На сегодняшний день сведения о распространенности УКР пациентов старше 65 лет широко варьируют [118]. Согласно данным литературы, частота встречаемости УКР может достигать 19%, при этом почти у половины пациентов с УКР в течение 3 лет отмечается нарастание выраженности когнитивных расстройств и переход в деменцию [45]. Различие эпидемиологических данных может объясняться тем, что в научных работах, посвященных когнитивным нарушениям, остается актуальной проблема гетерогенности критериев включения в исследование и критериев постановки диагноза. УКР не является исключением; для оценки выраженности когнитивных нарушений используются различные количественные нейропсихологические шкалы; также для оценки выраженности когнитивного дефицита часто принимаются разные значения этих шкал [119].

Очевидно, что выделить когорту пациентов с УКР и, далее – выделить из этой когорты пациентов, у которых впоследствии разовьется деменция – наиболее важная задача когнитивной неврологии, в том числе и потому, что раннее начало терапии потенциально способно снизить скорость развития в случае прогрессирующих когнитивных расстройств. К сожалению, до сих пор не разработано доказанного медикаментозного лечения когнитивных расстройств у этой группы пациентов. Мета-анализ проведенных рандомизированных клинических испытаний различных противодementных препаратов не показал их эффективности [23, 119, 121]. Также в отказе от применения медикаментозной терапии играют роль возможные побочные действия препаратов базисной

симптоматической терапии. Так, механизм действия ингибиторов антихолинэстеразы заключается в замедлении распада ацетилхолина и вследствие этого облегчении холинергической нейротрансмиссии. Это может приводить к снижению частоты сердечных сокращений, гипотензии, тошноте, рвоте. Особенное внимание требуется уделять пациентам, в гипотензивной терапии которых присутствуют бета-блокаторы, т.к. сочетание с препаратами ингибиторов ацетилхолинэстеразы может приводить к развитию брадикардии и нарушению внутрисердечной проводимости, вплоть до АВ-блокады.

Наибольший эффект в терапии УКР показан в отношении немедикаментозных методов лечения, из которых наиболее важным является сочетание когнитивного тренинга и достаточной физической активности [23, 117, 119], при этом единого мнения о том, какие именно физические упражнения и когнитивные тренировки следует использовать. Так, Huang и соавт. провели мета-анализ, с помощью которого оценили эффективность различных видов упражнений для улучшения когнитивных функций пациентов с когнитивными нарушениями [73]. Между собой сравнивались силовые тренировки, аэробные упражнения, мультикомпонентные физические занятия и упражнения для тела и разума (направлены на взаимоотношение тела и ума, например, йога). Изучив данные 73 статей, ученые отметили наибольшую эффективность силовых упражнений у всех пациентов с когнитивными нарушениями, включая лиц, страдающих деменцией. У пациентов УКР для предотвращения когнитивного снижения были наиболее эффективны мультикомпонентные упражнения, то есть включающие как минимум два вида из перечисленных: силовые, аэробные упражнения и тренировка баланса [73]. Это различие авторы объясняют преимущественным влиянием силовых нагрузок на уровень инсулин-зависимого фактора роста 1 в гиппокампе, в то время как аэробные и мультикомпонентные упражнения повышали уровень мозгоспецифического нейротрофического фактора (BDNF) в крови. Более позднее канадское рандомизированное клиническое испытание показывает, что наиболее эффективным для пациентов с УКР является сочетание аэробных и силовых упражнений [106]. Обсуждается также сочетание когнитивного тренинга,

физических упражнений и средиземноморской диеты, показавшей свою эффективность в профилактике болезни Альцгеймера [23].

## **1.2. Модифицируемые факторы риска развития когнитивных нарушений и деменции**

На настоящий момент, к сожалению, этиологического лечения БА и других прогрессирующих деменций не существует. Базисная симптоматическая терапия направлена на снижение выраженности симптомов, улучшение качества жизни пациентов и их родственников, снижение прямых и непрямых расходов; предположительно, при назначении препаратов базисной симптоматической терапии снижается скорость прогрессии болезни, в большей степени при БА с поздним началом. Важными мишенями превентивной терапии могут стать модифицируемые факторы риска.

Для основных модифицируемых факторов риска развития деменции Livingston и соавт. было подсчитано значение популяционной атрибутивной фракции (ПАФ) [97]. ПАФ — это показатель, используемый в эпидемиологии, для оценки вклада того или иного фактора риска. ПАФ отражает процентное снижение новых случаев, которое произошло бы при полном устранении конкретного фактора риска. Было показано, что 45% ПАФ при деменции приходится на такие факторы риска, как низкий уровень образования, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, депрессия, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни, курение, перенесенная черепно-мозговая травма (ЧМТ), снижение слуха\зрения и социальная изоляция [97]. Значения ПАФ различных факторов риска развития деменции и их распределение в зависимости от степени влияния приведены в Таблице 1 [97-98].

Таблица 1 – Модифицируемые факторы риска развития деменции

<b>Ранний возраст</b>	<b>Средний возраст</b>	<b>Пожилой возраст</b>
5% - Низкое образование	7% - Снижение слуха	5% - Социальная изоляция
	7% - Высокий уровень ЛПНП	3% - Загрязнение воздуха
	3% - Депрессия	2% - Потеря зрения
	3% - ЧМТ в анамнезе	
	2% - Малоактивный образ жизни	
	2% - Сахарный Диабет	
	2% - Курение	
	2% - Артериальная гипертензия	
	1% - Ожирение	
	1% - Злоупотребление алкоголем	

### **1.2.1. Артериальная гипертензия**

АГ – один из основных факторов риска как развития деменции, так и ее прогрессирования. Влияние повышенного артериального давления на развитие БА, сахарного диабета 2 типа (СД2) и смешанной деменции было прослежено в лонгитюдных исследованиях более 20 лет назад [62, 129]. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что наличие АГ также повышает риск возникновения УКР [100,109].

Наибольший риск деменции наблюдается при АГ, развившейся в возрасте 45-64 лет. Вместе с этим, согласно результатам проведенных исследований, риск деменции определяется не только возрастом развития АГ, но и уровнем систолического артериального давления [40, 100]. Интересно, что в возрасте более 65 лет вклад гипертензии как риска когнитивных нарушений менее однозначен. Отдельные авторы, наоборот, отмечают, что к 75 годам зависимость становится

обратно-пропорциональной и уже не гипертензия, а гипотензия повышает риск развития когнитивных расстройств [88, 100, 145].

Патогенетические механизмы влияния артериальной гипертензии на головной мозг изучены не до конца. Один из предполагаемых механизмов заключается во влиянии повышенного уровня артериального давления (АД) на оксидативный стресс. Оксидативный стресс – это нарушение баланса между выработкой реактивных видов кислорода, азота и антиоксидантной защитой [33]. Нейрон, как основная функциональная единица головного мозга, особенно уязвим к окислительному повреждению, из-за его высокой скорости метаболизма. Оксидативный стресс связан с патологией амилоида и фосфорилированием тау; формируя порочные патофизиологические круги, он вызывает дисфункцию митохондрий и способствует развитию металлотоксичности [39]. Показано, что у пациентов с артериальной гипертензией также повышается уровень плазменных биомаркеров оксидативного стресса [47].

Также, согласно результатам проведенных исследований, АГ может оказывать влияние на системное воспаление [150]. Так, у пациентов с АГ и повреждением белого вещества головного мозга было выявлено повышение провоспалительных маркеров [123]. Есть основания полагать, что снижение системного воспаления, напротив, снижает частоту развития различных вариантов поражения вещества головного мозга у пациентов вследствие артериальной гипертензии [150].

Хотелось бы отдельно отметить изменение variability сердечного ритма у пациентов с АГ и влияние этого фактора на когнитивные процессы. При прогрессировании гипертензии взаимодействие между парасимпатическим и симпатическим отделом вегетативной нервной системы смещается в сторону уменьшения вагусной variability сердечного ритма. Эта низкая variability, в свою очередь, взаимосвязана с выраженностью таких показателей когнитивного дефицита, как глобальное восприятие, декларативная память и исполнительная дисфункция [47].

Важную роль в развитии изменений вещества головного мозга у пациентов с сосудистой деменцией играет микроангиопатия, характерная для АГ и поражающая преимущественно сосуды небольшого диаметра. Вследствие этого в веществе головного мозга формируются лакунарные инфаркты, а также неинсультные ишемические изменения белого вещества, именуемые лейкоареозом. Совокупность ишемических изменений в виде ишемических инсультов, включая лакунарные инфаркты, и лейкоареоза приводит к значительному повреждению белого вещества, подкорковых структур и, в конечном счете – разобщению лобных отделов и других долей головного мозга с формированием деменции [109]. Интересно, что микроангиопатия при АГ оказывает влияние и на развитие нейродегенерации. Так, амилоидные бляшки и нейрофибриллярные сплетения, предположительно являющиеся причиной нейродегенеративного процесса при БА, откладываются преимущественно в околососудистом пространстве. Микроангиопатия при артериальной гипертензии может приводить к нарушению плотных соединений эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера [76]. Это в свою очередь приводит к проникновению бета-амилоида из периферической крови и повышению его концентрации в головном мозге [100, 141].

Для снижения риска и профилактики когнитивных нарушений используют различные гипотензивные препараты. Некоторые из них могут также обладать нейропротективными свойствами [52, 100, 109]. Так, отмечают эффективность дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, которые, благодаря высокой липофильности, способны проходить через гематоэнцефалический барьер [43, 44, 100]. Lyon и др. отмечают значимость ионов внутриклеточного кальция в преодолении вазоконстрикции и гипоперфузии тканей головного мозга. Дигидропиридиновые блокаторы предотвращают это путем вазодилатации [100]. Не исключена взаимосвязь между высокой концентрацией внутриклеточного кальция и расщеплением предшественника  $\beta$ -амилоидного белка с последующим образованием  $\beta$ -амилоида [52, 100]. DenBrok и соавт. в мета-анализе показывает преимущества применения блокаторов кальциевых каналов, а также блокаторов

рецептора ангиотензина 2 (БРА) по сравнению с другими гипотензивными препаратами в профилактике развития когнитивных нарушений [52]. БРА блокируют АТ1 рецепторы ангиотензина-II и повышают регуляцию АТ2 рецепторов, что способствует улучшению перфузии головного мозга, росту нейритов, а также уменьшению воспаления и дегенерации аксонов, и снижению уровня бета-амилоида [52].

Если затрагивать класс диуретиков, наиболее эффективными в профилактике риска развития деменции являются тиазидные и калийсберегающие диуретики [50]. Для последних было обнаружено, что, помимо снижения уровня АД, они, повышая концентрацию калия, могут положительно влиять на процесс запоминания и снижение выраженности мнестических расстройств. Гипокалиемия, напротив, связана с вазоконстрикцией, воспалением, оксидативным стрессом и клеточным апоптозом [100].

### **1.2.2. Сахарный диабет**

Считается, что СД2 связан с когнитивными нарушениями, развивающимися в пожилом возрасте. Так, несколько лонгитюдных исследований показали повышение у пациентов с СД2 риска развития деменции, вне зависимости от ее типа: было выявлено как повышение риска развития болезни Альцгеймера, так и сосудистой деменции [30] в среднем на 60%. Риск развития БА у пациентов с СД2 не зависел от пола, в то время как у пациентов с СД2 риск развития СД был выше у женщин [37].

Наличие заболевания, предшествующего СД2 – преддиабета, - также повышает риск развития деменции [71]. Диагноз преддиабета ставится при наличии нарушений метаболизма глюкозы в случаях, когда не достигаются критерии диагноза СД2. Наиболее вероятно, что изменение метаболизма глюкозы оказывает влияние на развитие и выраженность оксидативного стресса, являющегося, в свою очередь, одним из механизмов развития когнитивных нарушений при сахарном диабете 2 типа и преддиабете [33, 71]. Недостаточная утилизация глюкозы (и,

следовательно, ухудшение выработки аденозинтрифосфата (АТФ) и окислительное повреждение тесно связаны между собой [38]. Основным фактором, способствующим недостаточной утилизации глюкозы, может быть окислительная модификация, которая часто приводит к снижению активности ферментов, участвующих в ее метаболизме [33]. В свою очередь, снижение АТФ уменьшает способность нейрона поддерживать ионный градиент, препятствуя производству и распространению потенциалов действия и, следовательно, передаче нервного импульса. Более того, потеря ионного градиента может привести к проникновению внеклеточного  $Ca^{2+}$  внутрь клетки, что, в свою очередь, не только повышает уровень внутриклеточного свободного  $Ca^{2+}$  и гиперполяризацию мембраны нейрона, но и, стимулируя  $Ca^{2+}$ -зависимую эндонуклеазу, фосфолипазы и протеиназы, способствуют ионной синаптической дисфункции, увеличению вхождения воды в клетку и, в конечном счете, гибели нейронов [33].

Проведенные исследования показали, что у пациентов с сочетанием УКР и СД2, либо УКР и преддиабета повышен риск прогрессирования когнитивных нарушений в деменцию. Парадоксально, но у пациентов с преддиабетом риск развития деменции оказался выше, чем у пациентов с СД2. Это может быть объяснено тем, что при наличии преддиабета уровень глюкозы в крови зачастую выше, чем у пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета, так как пациенты с СД2 получают постоянную гипогликемическую терапию, в то время как преддиабет может долгое время оставаться без должного внимания. Более того, есть данные о том, что инсулинорезистентность (гиперинсулинемия без гипергликемии) сильнее выражена у людей с преддиабетом, чем у людей с СД2 [153].

Хотя вопрос зависимости риска развития деменции от наличия сахарного диабета не вызывает споров [71, 151], до сих пор остается неясным, развиваются ли эти два процесса параллельно вследствие одних и тех же причин, или, развиваясь независимо, усиливают друг друга. В обсуждении этого вопроса стоит остановиться на роли инсулина и инсулинорезистентности. Кроме поддержания уровня глюкозы, инсулин функционирует как анаболический гормон, способствуя

усвоению жирных кислот и аминокислот, накоплению энергии и клеточному росту. Рецепторы инсулина широко представлены в синапсах нейронов, как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровнях и оказывают непосредственное влияние на функционирование синапсов [25]. В головном мозге инсулин усиливает рост нейритов, модулирует высвобождение и всасывание катехоламинов, регулирует транспортировку лиганд-связанных ионных каналов, экспрессию и локализацию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), N-метил-D-аспартата (NMDA) и  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA) рецепторов и модулирует зависимую от активности синаптическую пластичность через сигналы NMDA-рецепторов и фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) [142].

Инсулинорезистентность – это неспособность тканей-мишеней к адекватному ответу на инсулин [127]. Такое отсутствие ответа может быть обусловлено снижением регуляции инсулиновых рецепторов, их неспособностью к связыванию инсулина или нарушением работы сигнального каскада инсулина. В результате этого на клеточном уровне снижаются процессы, обуславливающие нейропластичность, регуляцию рецепторов или выработку нейротрансмиттеров в нейронах [25]. Также изменение уровня инсулина может непосредственно негативно влиять на развитие и прогрессию когнитивных расстройств, в частности у пациентов с БА, вследствие взаимодействия с амилоидным белком A $\beta$  40-42. Инсулин снижает синаптотоксичность A $\beta$  и оказывает влияние на модуляцию клиренса амилоидного белка через влияние на липидный обмен и протеазы, например, фермент, разрушающий инсулин [84]. При сосудистой деменции определенный вклад в развитие когнитивных нарушений может внести способность инсулина к регулировке вазоконстрикции: сочетание вазоконстрикции и артериальной гипертензии максимально негативно влияет на уровень церебральной перфузии [84].

Опираясь на эти патогенетические механизмы, в настоящее время в целом ряде исследований изучается возможность использования интраназального инсулина в качестве терапии БА [26, 36, 68], УКР [26, 68] и сосудистой деменции

[138]. Между тем, остается неизученным, может ли данная терапия экзогенным инсулином индуцировать инсулинорезистентность [36, 68].

Вклад СД2 в развитие когнитивных нарушений хорошо известен врачам-специалистам. Так, при постановке диагноза деменции в Российских клинических рекомендациях говорится о необходимости исследования уровня гликированного гемоглобина у всех пациентов для выявления нарушения глюкозного обмена. Также, при уже установленном диагнозе СД2 важен должный контроль гипергликемии, с целью предотвращения прогрессирования когнитивных расстройств.

### **1.2.3. Курение**

Употребление никотинсодержащих веществ оказывает отрицательное влияние на развитие когнитивных нарушений в целом и деменции в частности [22, 66, 86, 113]. Интересно, что были статьи, указывающие на обратную взаимосвязь, где употребление табачных изделий, наоборот, снижало риск развития БА, однако, впоследствии выявили, что все эти исследования были аффилированы компаниями по производству табака [54].

Считается, что патогенетический механизм влияния курения на когнитивный дефицит также связан с оксидативным стрессом и воспалительным ответом, как и при сахарном диабете. Было показано, что при курении снижается субкортикальный объем головного мозга у пожилых людей [55], как и при других заболеваниях, таких как вирус иммунодефицита человека [96] и шизофрения, хотя в случае последней, возможно, превалирует вклад терапии нейрорепаративными препаратами [144].

### **1.2.4. Ожирение и метаболический синдром**

Ожирение, по данным ВОЗ, встречается у каждого 8 человека в мире, в последние годы доля ожирения в популяции имеет тенденцию к возрастанию [2]. Интересно, что у избыточного веса нет прямолинейной зависимости с риском

развития деменции, и имеющиеся на этот счет данные в медицинской литературе противоречивы. «Парадокс ожирения», как называют его отдельные авторы, заключается в том, что наибольший риск приходится на пациентов с ожирением в юном возрасте, а, чем ближе возраст человека к дебюту деменции, тем вклад избыточного веса меньше. Некоторые исследователи даже отмечают протективные свойства ожирения пожилого возраста, подчеркивая, что недостаток веса в возрасте старше 65 лет повышает риск когнитивного снижения [133, 149]. Эти данные подтверждаются и результатами проведенных мета-анализов, в частности мета-анализа Pedditizi и соавт. [116]. Такие статистические различия могут быть объяснены тем, что снижение веса может быть маркером начальных проявлений деменции или других коморбидных состояний, а также результатом терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы [116].

Shinohara и соавт. изучали влияние аллеля АПОЕ на проявление «парадокса ожирения» и пришли к выводу, что, хотя у пациентов с гетеро- и гомозиготным носительством аллелей  $\epsilon 3$  и  $\epsilon 4$  они наблюдали данный феномен, у пациентов с носительством аллеля АПОЕ  $\epsilon 2$  ожирение продолжало быть фактором риска и в более пожилом возрасте, и «парадокс ожирения» отсутствовал [133]. В своей работе ученые подчеркивают, что ожирение у носителей аллеля  $\epsilon 2$  чаще приводит к микроинфарктам, которые могут быть патоморфологическим субстратом для развития когнитивных расстройств [133].

Говоря об ожирении, необходимо отметить, что избыточный вес зачастую коморбиден с нарушением обмена глюкозы и развитием СД2, поэтому в случае сочетания ожирения и СД2 риск развития когнитивных нарушений, конечно же, повышается [131]. Накопление жировой ткани также, как СД2 приводит к системному воспалению, значение которого в развитии когнитивных нарушений мы отмечали ранее. Кроме того, изучены нейропротекторные свойства лептина, нарушение регуляции которого сопутствует избыточному отложению жировой массы. Так, показано участие лептина в нейрогенезе, появлении синапсов, и формировании возбудимости нейронов [59].

Нарушение углеводного обмена, ожирение и артериальную гипертензию можно объединить в понятие метаболического синдрома, который тесно, в том числе и генетически, связан с развитием деменции. Так, Li и соавт. проанализировали генетическую связь метаболического синдрома и деменции и показали, что за развитие этих состояний отвечают 8 генов, обладающих совместным действием: ARHGAP4, SNRPG, UQCRB, PSMA3, DPM1, MED6, RPL36AL and RPS27A [93]. В анализе факторов риска Livingston и соавт. на долю заболеваемости ожирением приходилось только 1% ПАФ, однако, если учитывать высокий уровень ЛПНП и сахарный диабет, суммарный вклад повышается до 10% [99]. Таким образом, вклад ожирения стоит рассматривать в совокупности с другими нарушениями, патогенетически близкими к нему.

### 1.2.5. Социально-экономические факторы

Анализируя влияние социо-экономических факторов на развитие когнитивных нарушений, исследователи в первую очередь подчеркивают важность уровня образования, наличия трудоустройства и среднего дохода. Результаты когортного наблюдения, в которое были включены более 195 тысяч пожилых людей, показали, что риск развития деменции повышается как у людей с индивидуальными низкими показателями социо-экономического благополучия, так и у людей, живущих в регионах с более низкими социо-экономическими ресурсами [87].

Здесь важно отметить, что низкому социо-экономическому статусу также сопутствует менее здоровый образ жизни, который увеличивает риск развития ранней деменции более чем в три раза по сравнению с образом жизни у людей с высоким социо-экономическим статусом [94]. Также было показано, что вклад социо-экономических факторов не зависит от генетической предрасположенности, а является самостоятельным фактором риска [87].

Наибольший вклад из всех обсуждаемых социо-экономических факторов, оказывающих влияние на развитие когнитивных нарушений, приходится на

уровень образования. Для оценки уровня образования, как правило, анализируют количество лет обучения. В проведенном мета-анализе Ху и соавт. показали, что риск развития деменции снижается пропорционально повышению количества лет обучения; снижение риска развития когнитивных расстройств может достигать 7% за каждый год обучения [152].

### **1.2.6. Физическая активность**

Одним из протективных факторов в отношении развития когнитивного дефицита является регулярная физическая активность [51, 72]. Было показано, что физические упражнения не только повышают когнитивные показатели у пациентов с УКР, но и предотвращают дегенерацию тех субполей гиппокампа, изменение которых специфично для БА [31]. При этом влияние физической активности на снижение развития когнитивных расстройств одинаково для людей с разным генетическим риском развития деменции. Iso-Markku и соавт. провели мета-анализ 11 статей, где сравнивали влияние физической активности у пациентов с разными аллелями гена АПОЕ, и в 9 из 11 не нашли статистически значимых различий [77].

Протективные свойства физических упражнений могут быть в первую очередь связаны с их положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, дисфункция которой в свою очередь ассоциирована с повышенным риском развития когнитивных расстройств [51]. Физическая активность, в особенности аэробная нагрузка, также связана с повышением уровня мозгоспецифического нейротрофического фактора (BDNF) [101]. BDNF – это нейротрофин, который участвует в образовании синапсов и влияет на нейропластичность [146]. Показано, что высокий уровень BDNF снижает риск развития деменции; также найдена взаимосвязь между, наоборот, низким уровнем BDNF и быстрым прогрессированием когнитивных нарушений. Идут разговоры о возможности использования оценки уровня BDNF в плазме крови в качестве биомаркера БА. Однако, в начальной стадии заболевания уровень плазменного BDNF, напротив,

повышается, что может говорить о компенсаторных механизмах, и это затрудняет использование его в качестве биомаркера [65].

Стоит отметить роль физической активности в снижении нейровоспаления. Была показана взаимосвязь между физическими упражнениями и снижением уровня С-реактивного белка, уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) и TNF-а в крови. Эти изменения, в свою очередь, были связаны с лучшими результатами выполнения количественных нейропсихологических тестов пациентами в нескольких лонгитюдных исследованиях [48].

### 1.2.7. Депрессия

Депрессия – состояние, тесно связанное с когнитивными нарушениями. Для депрессии характерно появление когнитивного снижения; в свою очередь, развитие когнитивных нарушений зачастую сопровождается аффективными расстройствами [89].

Депрессия может быть предстадией развития когнитивных нарушений у пациентов с сосудистой деменцией [29] и БА. Проведенные исследования показывают, что взаимосвязь депрессии и сосудистой деменции подтверждается также изменением уровня биомаркеров и развитием патоморфологических изменений, присущих деменции [139].

Интересные данные получили в когортном исследовании Liu Yang и соавт., проанализировав данные более 350000 испытуемых старше 50 лет, взятые из Британского Биобанка мозга. Было показано, что у пациентов с диагностированной депрессией шанс развития деменции был выше на 51% по сравнению с таковым у сопоставимых по возрасту пациентов группы контроля без депрессии [155]. Шанс развития деменции увеличивался по мере возрастания выраженности депрессии, и, наоборот, снижался до статистически незначимой величины у пациентов, выраженность симптомов депрессии у которых уменьшалась. Кроме того, у испытуемых, не получавших терапию антидепрессантами, риск развития когнитивных нарушений был на 30% больше по сравнению с пациентами,

принимающими антидепрессанты или с пациентами, которые посещали психотерапевта [155]. В русскоязычной литературе также отмечают неоднозначность соотношения продрома/риск депрессии и выделяют отдельное понятие для депрессивных состояний, которые развиваются параллельно когнитивным расстройствам, называя их “деменция плюс” [11].

Отдельная проблема – лечение депрессивных симптомов у пациентов с деменцией. Показано, что эффективность антидепрессантов ниже при лечении пациентов с когнитивными нарушениями. Более того, такие побочные эффекты антидепрессантов, как внутричерепное или желудочно-кишечное кровоизлияние, гипонатриемия, постуральная гипотензия чаще развиваются у пациентов пожилого возраста [27]. Исходя из этого, рекомендуется отдать предпочтение немедикаментозной терапии при депрессии легкой и средней степени тяжести [27, 147]. В качестве немедикаментозной терапии рекомендуют индивидуальную когнитивно-поведенческую терапию, семейную терапию, а также лечение, включающее изменение социального поведения: арт-терапия, посещение музеев, гигиена сна. Стоит отметить, что противодementная терапия группой ингибиторов ацетилхолинэстеразы или антагонистов NMDA-рецепторов также может снижать выраженность депрессивных симптомов, что, вероятно, указывает на их когнитивную природу [61].

### **1.3. Немодифицируемые факторы риска и генетические особенности развития когнитивных нарушений**

Оценка наличия и выраженности немодифицируемых факторов риска у полиэтиологичных нозологий используется в медицине с прогностической целью. Для развития когнитивных нарушений в первую очередь играет роль возраст человека. По данным ВОЗ, только у 9% пациентов начало болезни Альцгеймера происходит в возрасте до 65 лет; в остальных 91% случаев заболевание развивается позже [3]. Существуют также и половые различия: женский пол является фактором риска развития БА [78].

БА – это мультифакторное заболевание с множественными локусами генетической предрасположенности. За последние 30 лет, начиная с открытия роли гена апополипротеина Е (АПОЕ) в 1993 году, регулярно находят новые локусы, ассоциированные с риском развития БА (Рисунок 1), к 2022 году их количество насчитывает более 95 [82].

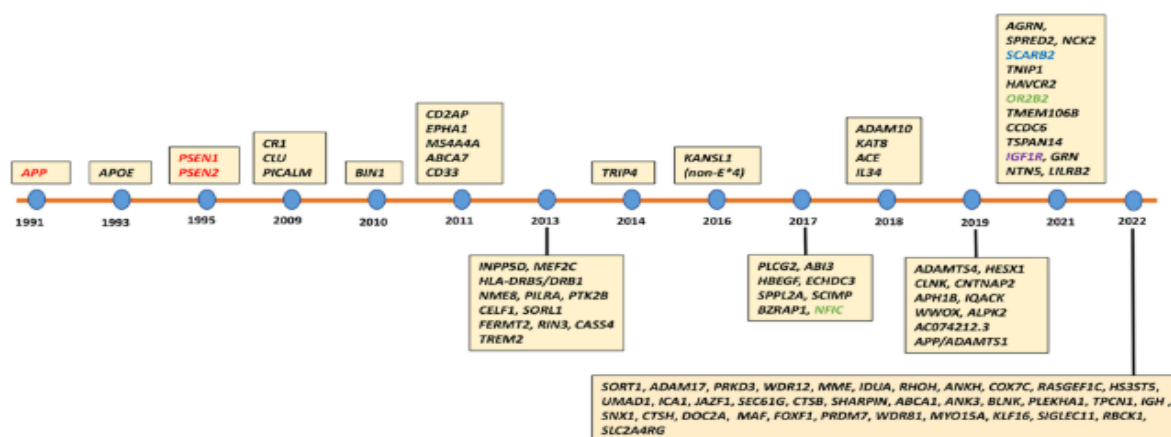


Рисунок 1 – Хронология генетических открытий БА

### 1.3.1. Вклад гена апополипротеина Е

Важное прогностическое значение для определения генетического риска болезни Альцгеймера имеет ген АПОЕ. АПОЕ – белок, функция которого заключается в транспортировке липидов в центральной и периферической нервной системе. Ген, кодирующий АПОЕ, имеет три аллельные изоформы:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ . Таким образом, аллельный полиморфизм АПОЕ состоит из шести возможных генотипов:  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 2$ .

Значительное повышение риска развития БА у носителей АПОЕ  $\epsilon 4$  было впервые показано в 1993 году; наибольший риск был зафиксирован для гомозиготного носительства АПОЕ  $\epsilon 4$  [47]. Аллель  $\epsilon 2$ , наоборот, обладает протективными свойствами в отношении развития церебральных нейродегенераций [74, 161].

Есть несколько теорий, объясняющих значимость аллелей АПОЕ в развитии когнитивных нарушений. Так, было показано, что наличие аллеля  $\epsilon 2$  повышает уровень гексокиназы, что, в свою очередь, увеличивает гликолитический метаболизм, в то время как  $\epsilon 4$  имеет обратный эффект. Некоторые считают, что уменьшение гликолизиса влияет на состояние нейрона и приводит к нейродегенерации [161]. Другие исследователи отмечают роль АПОЕ  $\epsilon 4$  в отношении снижения микроглиальной функции, нарушения работы глимфатической системы и, как следствие – снижения выведения астроцитами А $\beta$  [74]. Также показано отличие иммунного ответа астроцитов и микроглии в случае носительства разных аллелей АПОЕ [91]. Точная природа воздействия изоформ белка АПОЕ на возможность развития когнитивных нарушений до конца не открыта и продолжает изучаться, однако сам факт его наличия не вызывает споров.

### 1.3.2. Полигенный риск развития деменции

В последнее время в научных работах, посвященных мультифакторным заболеваниям, все большее внимание уделяется результатам исследования общегеномных ассоциаций (GWAS). Целью исследований GWAS является поиск взаимосвязи между генетическими особенностями и фенотипическими проявлениями. Как правило, исследования GWAS оценивают различия отдельных генетических особенностей у группы лиц с изучаемым заболеванием и здоровым контролем. Обычно в качестве генетических особенностей изучают отдельные SNP, то есть оценивают отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид [70]. Результатом исследований GWAS являются ряд SNP, наиболее отличающихся у здорового контроля и у пациентов с изучаемой патологией.

GWAS исследования стали революционным открытием в изучении генетически полиэтиологичных заболеваний в течение последних 10 лет. Было открыто более 50000 ассоциаций SNP среди различных заболеваний [136]. В изучении генетики БА ведущим направлением также является оценка GWAS. На настоящий момент, учитывая все изученные SNP, связанные с болезнью

Альцгеймера, можно определить до 90% генетического вклада в развитие деменции. Продолжается проведение полногеномных исследований, где анализируются новые локусы SNP. Необходимо отметить последнее наиболее широкое исследование под авторством более 2500 человек, открывшее 43 новых локуса SNP, оказывающих влияние на вероятность развития БА [28].

На основе исследований GWAS и данных однонуклеотидных полиморфизмов были разработаны различные модели, определяющие ПГР. Величину ПГР рассчитывают, вычисляя вклад различных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [90].

Широкое распространение в 2017-2018 годах получили модели, состоящие из 21 [140] и 23 SNP [143]. За последние три года были созданы новые модели ПГР. Так, в 2024 году в Японии протестировали модель, в которой используется 131 SNP, учитывающие локальные генетические особенности. На основе открытых в 2022 году новых локусов была создана модель, состоящая из 83 SNP. Значение ПГР у пациентов с когнитивным снижением по сравнению с результатами контрольной группы было статистически выражено; впоследствии обе эти модели были валидированы [156].

### **1.3.3. Микрочип для анализа генетических маркеров**

В Институте Молекулярной Биологии им. В.А. Энгельгардта РАН был разработан биологический микрочип для анализа генетических маркеров, на основании которых может осуществляться оценка полигенного риска развития болезни Альцгеймера [75]. Для определения значения ПГР была взята за основу модель Tosto и соавт., включающая 21 геномный маркер [140]. Также в панель добавлены полиморфизмы rs429358 и rs7412, которые позволяют определять  $\epsilon$ -аллели гена АПОЕ. Определение каждого SNP проводится, используя технологию олигонуклеотидных микрочипов на основе гидрогеля, разработанную в ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН [67]. Для этого в ячейках биочипа иммобилизованы олигонуклеотидные зонды, которые соответствуют аллелям различного типа. Сама

процедура анализа занимает менее 24 часов, где последовательно происходит ПЦР, аллель-специфичная гибридизация, получение и анализ результатов. Для верификации результатов совместно с коллегами ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева было отобрано 348 пациентов с клиническим диагнозом деменции и 519 добровольцев той же возрастной когорты, не страдающих когнитивными нарушениями. В результате была прослежена взаимосвязь высокого уровня полигенного риска и клинического диагноза деменции [75].

В этой работе мы продолжаем изучать влияние различных факторов риска и генетические особенности когнитивных нарушений на когорте пациентов с УКР.

#### **1.4. Краткие итоги**

Модифицируемые факторы риска – это основная мишень профилактики развития деменции. На сегодняшний момент известно, что на развитие деменции могут оказывать влияние такие модифицируемые факторы риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, ожирение, в том числе в рамках метаболического синдрома, социально-экономические факторы и депрессия. Своевременное выявление и лечение модифицируемых факторов риска может оказать влияние как на прогрессирование, так и на развитие деменции; таким образом, выявление соответствующих изменений у пациентов с УКР является актуальным.

Немодифицируемые факторы риска оказывают влияние на скорость развития когнитивного снижения. Необходимо отслеживать пациентов с УКР и немодифицируемым высоким риском развития деменции для наиболее ранней диагностики когнитивного снижения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 338 пациентов, 284 женщины и 54 мужчины, обратившиеся амбулаторно в клинику памяти, филиал Психиатрической клинической больницы № 1 имени Н.А. Алексеева с субъективными жалобами на снижение памяти, концентрации внимания или другие проявления когнитивного дефицита. Средний возраст испытуемых составил  $71,2 \pm 7,5$  года (минимальный и максимальный возраст были 55 и 93 соответственно) [14, 107].

От всех участников на момент включения в исследование было получено информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинской декларации. Процедуры, включающие эксперименты на людях, проводились в соответствии с этическими нормами Протокола № 5 от 20 сентября 2020 года Этического комитета Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы и Протокола № 1 от 25 января 2022 года Этического комитета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» [14, 107].

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Наличие диагноза умеренного когнитивного расстройства либо легкого когнитивного расстройства (общий балл шкалы CDR не менее 0,5 и менее 3 баллов);
3. Возраст не менее 55 лет. [14, 107]

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Установленный ранее диагноз деменции или общий балл шкалы MMSE менее 25 баллов;

2. Наличие текущей инфекции или наличие анамнестических сведений: гепатит В, С и D, ВИЧ-инфекция, сифилис;

3. Психиатрические и неврологические состояния, которые могут объяснять наличие когнитивного снижения;

4. Тяжелые коморбидные соматические заболевания;

5. Наличие тревожно-депрессивных нарушений (общий балл шкалы HADS-тревоги и HADS-депрессии более 8). [14, 107]

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании [14, 107].

В Таблице 2 представлены: 1) частота встречаемости сопутствующих заболеваний и 2) наиболее часто принимаемая лекарственная терапия у исследуемых пациентов.

Таблица 2 – Характеристика сопутствующих заболеваний и принимаемой лекарственной терапии среди испытуемых

		Количество случаев	Частота встречаемости
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
Сахарный диабет 2 типа		48	14,2%
Артериальная гипертензия	1 стадия	77	22,8%
	2 стадия	119	35,2%
	3 стадия	30	8,9%
	Всего случаев	226	66,9%
Ишемическая болезнь сердца		92	27,2%
Сердечная недостаточность		23	6,8%
Инфаркт миокарда		13	3,8%
Ожирение (индекс массы тела>30)		73	21,6%

Продолжение Таблицы 2

Лекарственная терапия			
Антигипертензивные препараты	Антагонисты ангиотензиновых рецепторов (сартаны)	43	12,7%
	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента II	65	19,2%
	Диуретики	32	9,5%
	Бета-блокаторы	35	10,4%
	Другие	56	16,6%
	Наличие моно- или комбинированной терапии	179	53,0%
Антидиабетические препараты	Метформин	20	5,9%
	Комбинированная терапия метформин + ингибиторы дипептидилпептидаза-4, препараты тиомочевины и др.	15	4,4%
	Всего	35	10,4%
Статины		87	25,7%
Антикоагулянты		29	8,6%
Ацетилсалициловая кислота		79	23,4%

Всем включенным в исследование пациентам было выполнено нейропсихологическое тестирование с помощью количественных нейропсихологических шкал. Далее начинался 5-недельный курс нейрореабилитации, в течение которого 5 дней в неделю пациентам проводились персонифицированные нейрокогнитивные тренинги (2-3 в день по 60 минут),

направленные на наиболее страдающие когнитивные домены с поэтапным усложнением заданий, а также занятия лечебной физкультурой. Дополнительно специалисты клиники памяти проводили с пациентами информационную беседу о модифицируемых факторах риска; всем включенным в исследование пациентам были даны индивидуальные рекомендации по профилактике и снижению когнитивного риска.

Через 3 года участников исследования путем телефонного обзвона приглашали на повторный визит, где повторно оценивалась выраженность когнитивных нарушений. Визит считался состоявшимся при прибытии пациента  $\pm$  3 месяца от интервала 36 месяцев.

На повторный прием через три года от начала исследования пришли 146 пациентов, из них 126 женщин и 20 мужчин, средний возраст  $70,9 \pm 7,1$  лет. Причинами неявки были следующие: 82 пациента отказались приходить на повторный прием, либо сменили место жительства; 95 пациентов многократно не ответили на телефонный звонок; 11 пациентов отказались в связи с состоянием здоровья; 4 пациента умерли.

## **2.2. Нейропсихологическое тестирование**

Всем включенным в исследование пациентам выполнялось нейропсихологическое тестирование с использованием количественных нейропсихологических шкал. Использовались следующие шкалы: MMSE (приложение А) [60], MoCa (Приложение Б) [110], CDT (Приложение В). Объективность и выраженность когнитивных нарушений оценивалась с помощью сбора анамнеза и при проведении шкалы CDR (приложение Г) [108]. С целью исключения выраженных когнитивных нарушений также использовалась шкала MMSE, критерием исключения был общий балл шкалы 24 или менее.

Выраженность тревоги и депрессии оценивалась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) (Приложение Д) [134].

Повторное исследование выполнялось с помощью шкал MoCA, MMSE, CDT, CDR, HADS через  $36 \pm 3$  месяца.

Динамика нейрокогнитивных шкал рассчитывалась как разница общего балла между первым визитом и визитом через три года.

### **2.3. Протокол сбора крови, анализ показателей крови**

В первый день включения в исследование производился забор крови пациента натощак из кубитальной вены в 3 пробирки, содержащие антикоагулянт К2ЭДТА, с целью получения образца крови для последующего генотипирования и проведения общего биохимического анализа крови.

Для дальнейшего выделения ДНК полученные образцы с цельной кровью хранились при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Общий анализ периферической крови и биохимический анализ крови проводились в клинической лаборатории при использовании hematology analyzer XE-2100 (Sysmex, Япония) и ADVIA 120 Hematology System (Siemens, Germany). Оценивались уровень следующих показателей крови: холестерол свободный, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, гемоглобин, гематокрит и уровень глюкозы в сыворотке крови.

### **2.4. Генотипирование, подсчет значения полигенного риска**

Выделение ДНК из периферической крови было произведено с использованием набора для анализа геномной ДНК в крови и букальной жидкости LumiPure (Lumiprobe RUS Ltd., Moscow, Russia).

Далее с помощью полимеразной цепной реакции, гибридизации и затем детекцией продуктов амплификации была произведена оценка следующих 23 SNP: rs6656401, rs6733839, rs35349669, rs190982, rs9271192, rs10948363, rs2718058,

rs1476679, rs11771145, rs28834970, rs9331896, rs10838725, rs983392, rs10792832, rs11218343, rs17125944, rs10498633, rs8093731, rs4147929, rs3865444, rs7274581, rs429358, rs7412.

Значение ПГР рассчитывалось по формуле:  $\text{ПГР} = 0,166 * \text{Nrs6656401\_A} + 0,199 * \text{Nrs6733839\_T} + 0,077 * \text{Nrs35349669\_T} - 0,073 * \text{Nrs190982\_G} + 0,104 * \text{Nrs9271192\_C} + 0,095 * \text{Nrs10948363\_G} - 0,073 * \text{Nrs2718058\_G} - 0,094 * \text{Nrs1476679\_C} - 0,105 * \text{Nrs11771145\_A} + 0,095 * \text{Nrs28834970\_C} - 0,151 * \text{Nrs9331896\_C} + 0,077 * \text{Nrs10838725\_C} - 0,105 * \text{Nrs983392\_G} - 0,139 * \text{Nrs10792832\_A} - 0,261 * \text{Nrs11218343\_C} + 0,131 * \text{Nrs17125944\_C} - 0,094 * \text{Nrs10498633\_T} - 0,315 * \text{Nrs8093731\_T} + 0,14 * \text{Nrs4147929\_A} - 0,062 * \text{Nrs3865444\_A} - 0,128 * \text{Nrs7274581\_C}$  (где N – количество соответствующих аллелей эффекта) [138].

Далее каждому полученному значению ПГР присваивается один из квартилей Q1-Q4 в соответствии с пороговыми значениями, приведенными в Таблице 3 [74].

Таблица 3 – Определение квартилей значения ПГР

Квартиль (Q)	Пороговые значения ПГР
Q1	$\text{ПГР} < -0,268$
Q2	$-0,268 \leq \text{ПГР} < -0,052$
Q3	$-0,052 \leq \text{ПГР} < 0,1725$
Q4	$\text{ПГР} \geq 0,1725$

Определение генетического варианта гена АПОЕ осуществлялось на основании 2 изучаемых полиморфизмов rs429358 и rs7412 в соответствии с Таблицей 4.

Таблица 4 – Определение  $\epsilon$ -аллелей гена АПОЕ

Аллель	Молекулярно-генетические маркеры
$\epsilon 2$	rs429358 Т и rs7412 Т
$\epsilon 3$	rs429358 Т и rs7412 С
$\epsilon 4$	rs429358 С и rs7412 С

## 2.5. Нейровизуализационный метод исследования

Данные магнитно-резонансной томографии были получены на томографе EXCELARTVantage Atlas-X (Toshiba, Япония) мощностью 1,5 Т. Исследование МРТ выполнялось по стандартным протоколам исследования T1 MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo), двухмерный T2 TSE (turbo spin echo), двухмерный T2 FLAIR (fluid attenuate din version recovery), DTI (diffusion tensor pulse sequence).

В качестве основного изображения для сегментации белого вещества использовалось изображение T2, в качестве референсных изображений – T1.

В ходе работы была произведена оценка анатомических изображений по шкалам глобальной кортикальной атрофии (GCA), Фазекас, Коэдам и атрофии медиальных отделов височной доли (МТА), а также измерено расстояние следующих анатомических структур: ширина третьего и четвертого желудочков, высота головки, тела и хвоста гиппокампа.

## 2.6. Описание курса когнитивной нейрореабилитации

Всем испытуемым проводилась нейрокогнитивная реабилитация сразу после включения в исследование и выполнения количественного нейропсихологического тестирования. Курс реабилитации состоял из ежедневных посещений Клиники памяти по будням, 5 раз в неделю в течение 5 недель. Нейрокогнитивная реабилитация строилась на принципах опоры на сохранные психические функции, выбор упражнений производился, исходя из реабилитационного потенциала

конкретной группы пациентов [15]. Испытуемые, наряду с другими пациентами Клиники Памяти, были разделены на группы в зависимости от их когнитивных показателей, далее им проводились занятия в групповой форме (в среднем по 7-9 человек в группе), нацеленные на определенные когнитивные домены. В процессе проведения нейрокогнитивной реабилитации задания для пациентов постепенно усложнялись [17].

Пациентам повторно предлагалось прохождение нейрокогнитивной реабилитации во время второго визита через три года  $\pm$  3 месяца, при их согласии данные когнитивных шкал были собраны строго до начала повторной нейрореабилитации.

## **2.7. Статистическая обработка данных**

Анализ данных проводился с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 и R software 4.4.0. Описательный анализ количественных переменных включал среднее арифметическое и стандартное отклонение. Гипотезу о нормальном распределении проверяли с помощью построения частотных гистограмм, при отклонении гипотезы указывали значение медианы. Для качественных переменных определяли абсолютную и относительную частоту (в процентах). Для сравнения частотных распределений между группами с различной степенью тяжести заболевания использовали критерий (хи-квадрат) Пирсона и точный критерий Фишера. Обработку данных, соответствующих нормальному распределению, проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с попарными сравнениями по методу Даннета, для непараметрических данных использовали критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки динамики когнитивных показателей по общему баллу нейрокогнитивных шкал между визитами использовали общую линейную модель с повторными измерениями, где общий балл был зависимой переменной, а независимой был фактор визита и другие факторы (генетические показатели, уровень образования,

род занятий и т.д.). Все расчеты выполнялись с учетом уровня статистической значимости  $p \leq 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн выполненного исследования представлен на Рисунке 2.

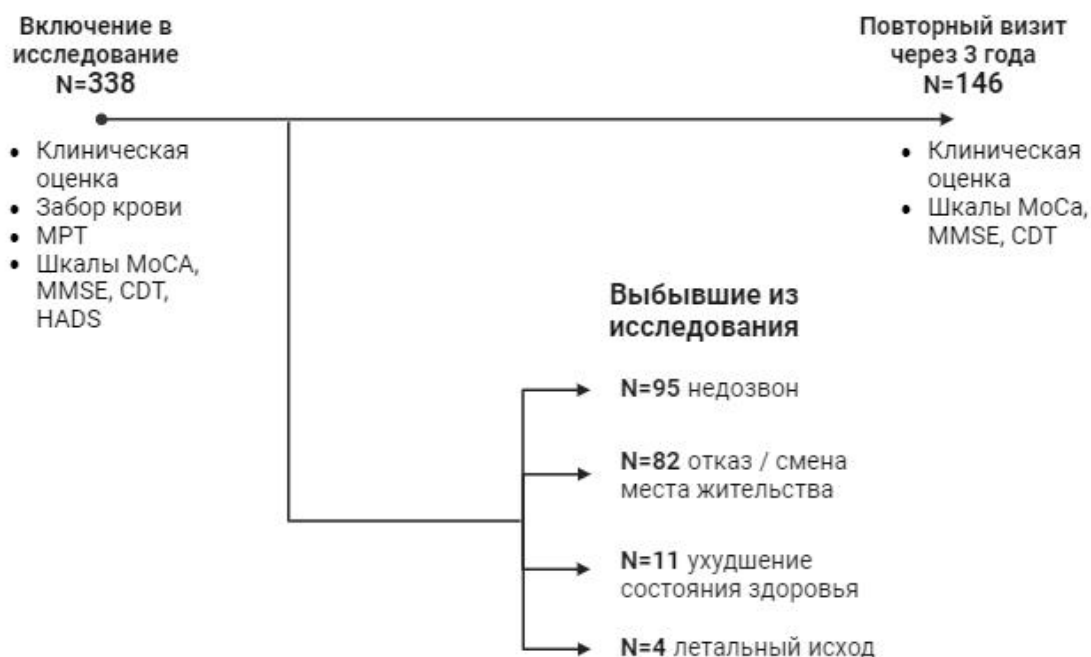


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Была оценена выраженность когнитивных расстройств у исследуемых пациентов при включении в исследование, а также динамика когнитивных показателей через три года от момента включения в исследование. Также оценивались социо-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, наличие сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, в том числе и с помощью выполненных анализов крови, выраженность и характер изменений у испытуемых по результатам МРТ, а также оценка индивидуального генетического профиля. Затем была проанализирована взаимосвязь выраженности когнитивных расстройств у испытуемых в зависимости от социо-демографических характеристик, наличия и выраженности сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, характера и выраженности

изменений при нейровизуализации, а также в зависимости от индивидуального генетического профиля.

### 3.1. Анализ выборки

#### 3.1.1. Социо-демографическая характеристика

В Таблице 5 представлены социо-демографические показатели выборки пациентов.

Таблица 5 – Социо-демографическая характеристика выборки пациентов

	Все испытуемые (N=338)
Возраст (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	71,2 $\pm$ 7,5
Годы среднего образования (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	11,2 $\pm$ 1,6
Годы высшего образования, при наличии (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	4,6 $\pm$ 2,0
Изначальный балл MoCa (медиана, среднее $\pm$ стандартное отклонение)	24; 23,4 $\pm$ 3,6
Изначальный балл MMSE (медиана, среднее $\pm$ стандартное отклонение)	27; 27,2 $\pm$ 2,1
Изначальный балл CDT	7; 6,8 $\pm$ 2,1
Пол	Женский 84,0% (N=284) Мужской 16,0% (N=54)
Наличие высшего образования	Да 57,4% (N=187) Нет 42,6% (N=139)
Характер труда в течение жизни	Высококвалифицированный 81,8% (N=265) Низкоквалифицированный 18,2% (N=59)

### 3.1.2. Сравнение испытуемых, оставшихся в исследовании и выбывших из него

Детальный анализ причин, согласно которым включенные в исследование пациенты не пришли на повторный визит, представлен в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика испытуемых, выбывших из исследования

Причины	Количество испытуемых, выбывших из исследования	Процент от всех выбывших из исследования
Отрицание наличия симптомов снижения памяти либо отрицание посещения Клиники памяти в прошлом	8	4,2%
Изявили желание повторного посещения, однако отказ из-за технических причин (например, переезд в другой город)	15	7,8%
Нежелание повторного обследования без объяснения причин	59	30,7%
Недозвон либо телефонный номер более не обслуживался	95	49,5%
Невозможность прийти из-за соматических нарушений	11	5,7%
Летальный исход	4	2,1%
Отказ от научного исследования с отзывом согласия на использование ранее собранных данных	0	0%
Всего	192	100%

Исходя из того, что 8 пациентов в телефонном разговоре не признавали наличие симптомов когнитивного снижения в своей жизни или отрицали факт посещения Клиники памяти, появилось предположение, что часть испытуемых

выбыло из исследования из-за ухудшения клинических симптомов. Получить объективные данные сохранности когнитивных функций без очного осмотра не представляется возможным, поэтому мы провели сравнение группы пришедших на повторную оценку через три года и группу выбывших из исследования (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение социо-демографических показателей выбывших и не выбывших из исследования

	Выбывшие (N=192)	Не выбывшие (N=146)	Значение p
Возраст (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	71,4 $\pm$ 7,9	70,9 $\pm$ 7,1	p = 0,511
Годы среднего образования (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	11,2 $\pm$ 1,7	11,2 $\pm$ 1,4	p = 0,85
Годы высшего образования, при наличии (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	4,4 $\pm$ 2,5	5,0 $\pm$ 1,1	<b>p = 0,01**</b>
Изначальный балл МоСа (медиана, среднее $\pm$ стандартное отклонение)	23; 23,0 $\pm$ 3,5	25; 23,8 $\pm$ 3,6	<b>p = 0,013 **</b>
Изначальный балл MMSE (медиана, среднее $\pm$ стандартное отклонение)	27; 27,0 $\pm$ 2,2	27; 27,5 $\pm$ 1,9	<b>p = 0,033 **</b>
Изначальный балл CDT	7; 6,8 $\pm$ 2,0	7; 6,8 $\pm$ 2,1	p = 0,821
Пол	Женский 82,3% (N=158) Мужской 17,7% (N=34)	Женский 86,3% (N=126) Мужской 13,7% (N=20)	p = 0,319
Наличие высшего образования	Да 53,3% (N=97) Нет 46,7% (N=85)	Да 62,5% (N=90) Нет 37,5% (N=54)	p = 0,149

## Продолжение Таблицы 7

Характер труда в течение жизни	Высококвалифицированный 75,6% (N=136) Низкоквалифицированный 24,4% (N=44)	Высококвалифицированный 89,6% (N=129) Низкоквалифицированный 10,4% (N=15)	<b>p =0,002 **</b>
Примечание: ** p <0,05			

Сравнительный анализ сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и получаемой пациентами лекарственной терапии показал, что пациенты, выбывшие и не выбывшие из исследования существенно не различались по частоте представленности артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, ожирения. Не было получено достоверных различий в отношении частоты получаемого пациентами лечения антигипертензивными и сахароснижающими препаратами, антикоагулянтами и антиагрегантами (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика сопутствующих заболеваний и принимаемой лекарственной терапии у группы выбывших и не выбывших из исследования

	Не Выбывшие (N=146)	Выбывшие (N=192)	Значение P
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет 2 типа	12,3% (N=18)	15,6% (N=30)	p=0,38

Продолжение Таблицы 8

Артериальная гипертензия	1 стадия	24,7% (N=36)	21,4% (N=41)	p=0,11
	2 стадия	30,1% (N=44)	39,1% (N=75)	
	3 стадия	11,6% (N=17)	6,8% (N=13)	
	Всего случаев	66,4% (N=97)	67,2% (N=129)	p=0,91
Ишемическая болезнь сердца		27,4% (N=40)	27,1% (N=52)	p>0,99
Сердечная недостаточность		6,8% (N=10)	6,8% (N=13)	p>0,99
Инфаркт миокарда		4,8% (N=7)	3,1% (N=6)	p=0,57
Ожирение (индекс массы тела > 30)		23,3% (N=34)	20,3% (N=39)	p=0,51
Лекарственная терапия				
Антигипертензивные препараты	Антагонисты ангиотензиновых рецепторов (сартаны)	10,3% (N=15)	14,6% (N=28)	p=0,50
	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента II	19,9% (N=29)	18,8% (N=36)	
	Диуретики	12,3% (N=18)	7,3% (N=14)	
	Бета-блокаторы	11,0% (N=16)	9,9% (N=19)	
	Другие	17,1% (N=25)	16,1% (N=31)	
	Наличие моно- или комбинированной терапии	52,1% (N=76)	53,6% (N=103)	p=0,83

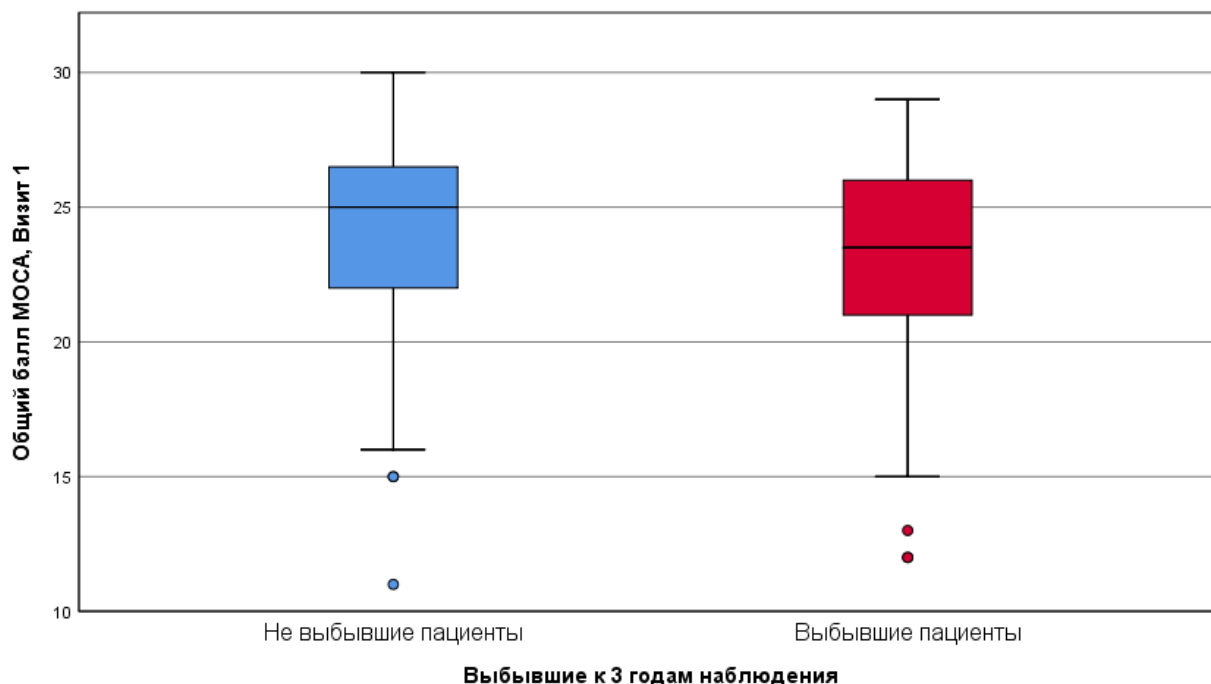
Продолжение Таблицы 8

Антидиабетические препараты	Метформин	6,2% (N=9)	5,7% (N=11)	p=0,65
	Комбинированная терапия метформин + ингибиторы DPP-IV, препараты тиомочевины и др.	5,5% (N=8)	3,6% (N=7)	
	Всего	11,7% (N=17)	9,4% (N=18)	p=0,59
Статины	24,0% (N=35)	27,1% (N=52)	p=0,53	
Антикоагулянты	6,8% (N=10)	9,9% (N=19)	p=0,43	
Ацетилсалициловая кислота	28,1% (N=41)	19,8% (N=38)	p=0,09	

При сравнении принимаемой лекарственной терапии и сопутствующих заболеваний между группами выбывших и не выбывших пациентов из исследования статистически достоверной разницы не наблюдалось (Таблица 8). Включенные в исследование пациенты и пациенты, показатели которых повторно анализировались через  $36 \pm 3$  месяца, статистически достоверно не отличались по показателям среднего возраста, что косвенно указывает на то, что из исследования преимущественно выбывали пациенты старшей возрастной группы.

Включенные в исследование пациенты, и пациенты, которые пришли на повторный визит через 3 года, достоверно не различались по полу и уровню среднего образования. Вместе с этим, пациенты, которые пришли на повторный визит, имели статистически достоверно более высокий уровень образования в целом за счет высшего образования ( $p = 0,01$ ). Пациенты, выбывшие из исследования, имели большую выраженность когнитивных нарушений, чем пациенты, которые сохранили свое участие в исследовании, согласно результатам нейропсихологического тестирования, выполненного при включении в

исследование по MoCA (общий балл,  $p = 0,013$ ) и MMSE (общий балл,  $p = 0,033$ ) (Рисунок 3). Пациенты, пришедшие на повторный визит через три года, достоверно чаще в течение жизни занимались высококвалифицированным трудом ( $p = 0,002$ ).



Примечание: Данные представлены медианой, первым и третьим квартилем с помощью стандартных боксплотов. MoCA – Монреальская когнитивная шкала

Рисунок 3 – Зависимость выбывания из исследования от изначального общего балла шкалы MoCA

Таким образом, сравнительный анализ демографических характеристик, представленности сердечно-сосудистой патологии, частоты принимаемых пациентами лекарственных препаратов показал, что выбывшие и не выбывшие из исследования пациенты достоверно не различались по частоте представленности сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, а также по частоте получаемого лечения антигипертензивными и сахароснижающими препаратами, статинами, антикоагулянтами, антиагрегантами. Пациенты, пришедшие на повторный визит, имели статистически достоверно более высокий уровень образования и достоверно чаще в течение жизни занимались высококвалифицированным трудом. Пациенты, не пришедшие на повторный

визит, были достоверно старше и имели большую выраженность когнитивных расстройств при включении в исследование.

Таблица 9 – Сравнение нейровизуализационных показателей выбывших и не выбывших из исследования

	Выбывшие	Не выбывшие	Значение p
Общий балл шкалы GCA (среднее ± стандартное отклонение)	0,9±0,9	1,0±1,0	p=0,497
Общий балл шкалы Фазекас (среднее ± стандартное отклонение)	1,3±1,0	1,0±1,0	p=0,055
Общий балл шкалы Коэдам (среднее ± стандартное отклонение)	0,0±0,2	0,1±0,4	p=0,540
Общий балл шкалы МТА (среднее ± стандартное отклонение)	0,4±0,8	0,4±0,8	p=0,869
Ширина 3 желудочка (среднее ± стандартное отклонение)	6,9±2,5	6,8±2,5	p=0,711
Ширина 4 желудочка (среднее ± стандартное отклонение)	12,4±1,8	12,4±1,3	p=0,903
Высота головки гиппокампа справа (среднее ± стандартное отклонение)	7,4±0,9	7,5±0,9	p=0,529
Высота головки гиппокампа слева (среднее ± стандартное отклонение)	7,3±1,1	7,5±0,8	p=0,353
Высота тела гиппокампа справа (среднее ± стандартное отклонение)	6,0±0,5	6,0±0,7	p=0,506
Высота тела гиппокампа слева (среднее ± стандартное отклонение)	6,0±0,7	6,0±0,7	p=0,360
Высота хвоста гиппокампа справа (среднее ± стандартное отклонение)	5,1±0,5	5,0±0,6	p=0,551
Высота хвоста гиппокампа слева (среднее ± стандартное отклонение)	5,1±0,6	5,0±0,6	p=0,386

Выбывшие и не выбывшие из исследования пациенты достоверно не различались по общему баллу шкал GSA, Коэдам, МТА, ширине 3 и 4 желудочка, параметрам гиппокампа (Таблица 9). Пациенты, выбывшие из исследования, имели больший балл по шкале Фазекас с тенденцией к статистической достоверности ( $p=0,055$ ).

Также не было найдено что статистически достоверной разницы между выбывшими и не выбывшими из исследования пациентами при сравнении генетических вариантов АПОЕ  $\epsilon 4$  и распределения квартилей ПГР (Таблица 10).

Таблица 10 – Характеристика встречаемости генетических вариантов у исследуемых пациентов

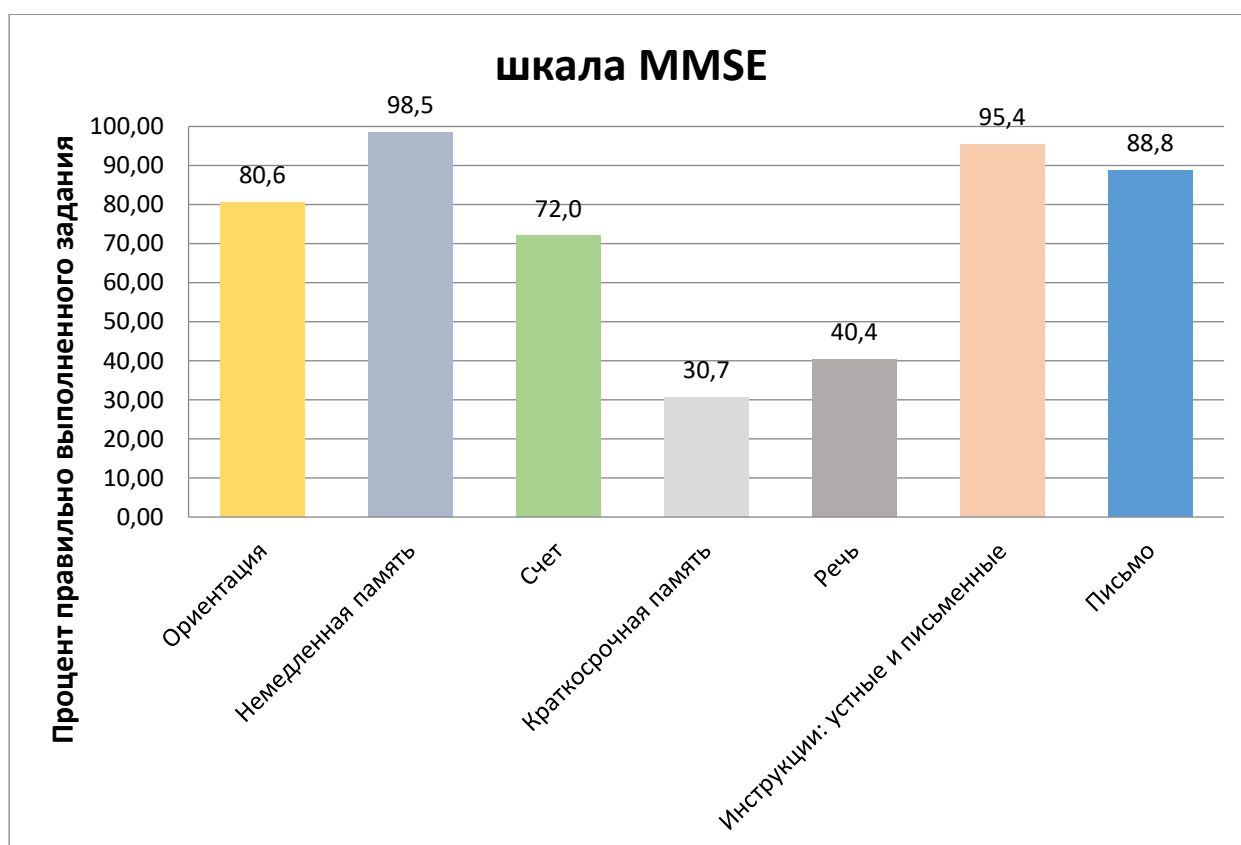
	Выбывшие (N=192)	Не выбывшие (N=146)	Значение p
ПГР	Q1 25,5% (N=49) Q2 26,0% (N=50) Q3 25,5% (N=49) Q4 22,9% (N=44)	Q1 24,0% (N=35) Q2 24,0% (N=35) Q3 26,0% (N=38) Q4 26,0% (N=38)	p=0,90
АПОЕ $\epsilon 4$	Гомозиготы без наличия $\epsilon 4$ 77,1% (N=148) $\epsilon 4$ -гетерозиготы 21,4% (N=41) Гомозиготы $\epsilon 4/\epsilon 4$ 1,8% (N=3)	Гомозиготы без наличия $\epsilon 4$ 75,3% (N=110) $\epsilon 4$ -гетерозиготы 22,6% (N=33) Гомозиготы $\epsilon 4/\epsilon 4$ 2,0% (N=3)	p=0,91
Примечание: ПГР – полигенный риск, АПОЕ – аполипопротеин E, Q - квартиль			

### 3.2. Когнитивные нарушения у пациентов исследуемых групп

#### 3.2.1. Характеристика выполнения когнитивных шкал при первом визите

Одним из значимых критерием для оценки когнитивных функций пациентов стал анализ шкалы MMSE. На Рисунке 4 показаны доли участников, которые

корректно выполнили различные задания этой шкалы, сгруппированные по особенностям их выполнения и требуемым когнитивным функциям. Наилучший результат из предложенных заданий был установлен при оценке памяти и внимания (98,48%), в то время как наихудший — при отсроченном повторении, то есть при оценке кратковременной памяти (30,70%). Включенные в исследование пациенты испытывали значимые трудности при назывании предъявляемых предметов, повторе фразы за исследователем, понимании письменных инструкций и написании собственного предложения (сделать эти задания без ошибок смогли только 40,43% испытуемых).

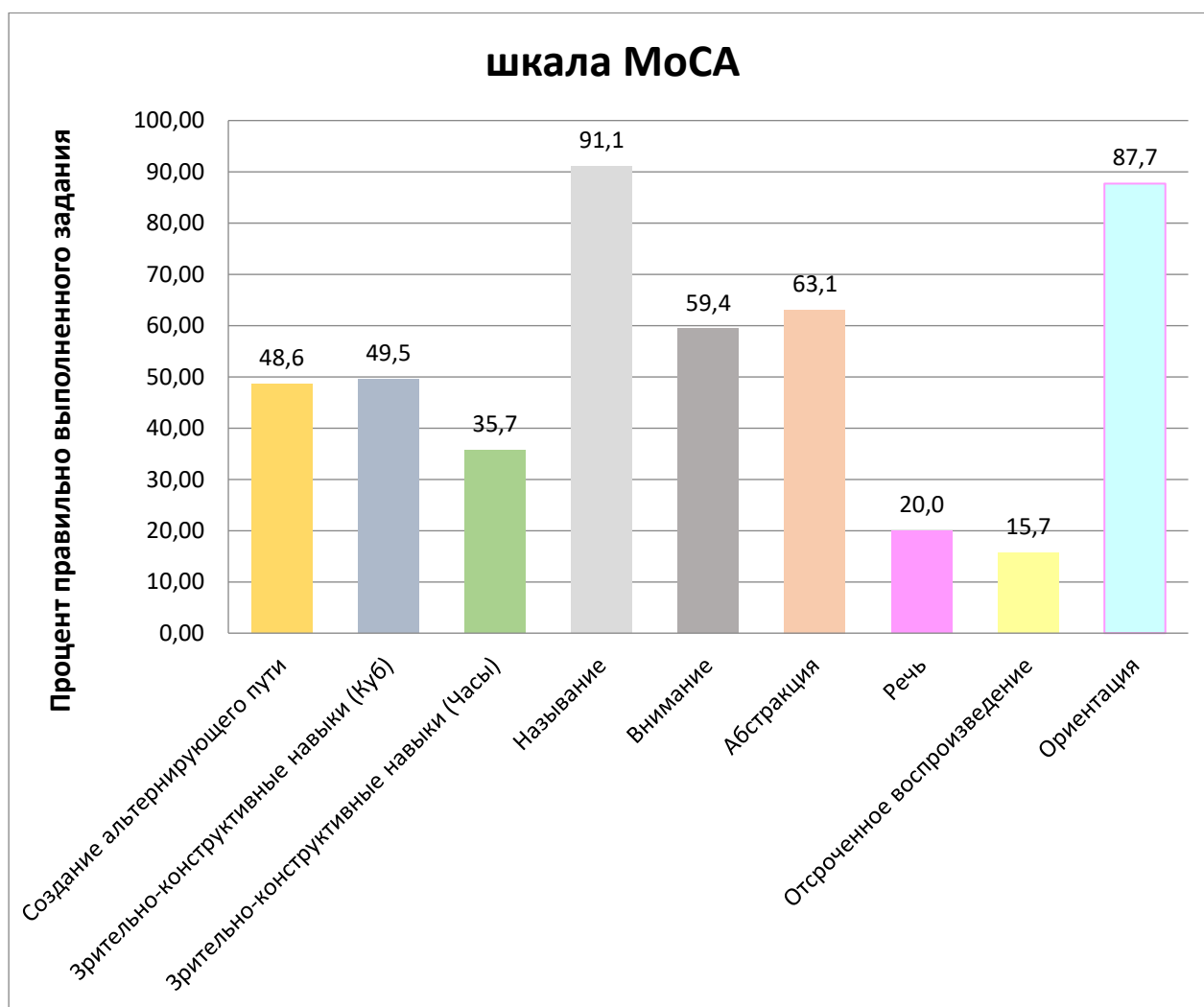


Примечание: MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

Рисунок 4 – Процент выполненных заданий подпунктов шкалы MMSE при первом визите

Для более детальной оценки состояния когнитивных функций пациентов, обратившихся в клинику памяти, использовалась нейрокогнитивная шкала MoCA. На Рисунке 5 показаны доли участников, которые справились с выполнением различных подразделов шкалы MoCA. Наилучшие результаты были достигнуты в

заданиях по называнию изображенных животных (91,1%) и ориентировке в пространстве и времени (87,7%). В то же время наихудшие результаты наблюдались при оценке краткосрочной памяти (15,7%) и заданий на речь (20,0%). Около половины включенных в исследование пациентов не справились с выполнением заданий, включающих пространственное мышление (так, навигационный тест правильно выполнили 48,62% включенных в исследование пациентов, а тест рисования куба – 49,54% пациентов).

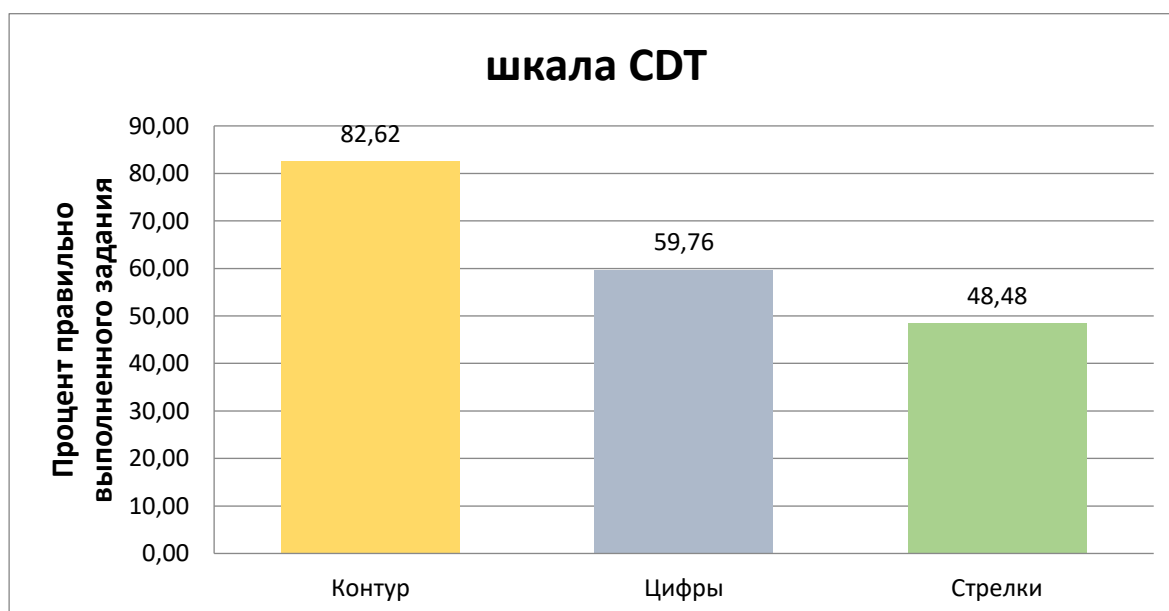


Примечание: MoCA - Монреальская когнитивная шкала

Рисунок 5 – Процент выполненных заданий подпунктов шкалы MoCA при первом визите

Выполнение теста рисования часов может помочь выявить зрительно-пространственные расстройства и нарушение исполнительных функций. В настоящем исследовании несмотря на то, что тест рисования часов является одним

из заданий шкалы MoCA, мы дополнительно проанализировали полученный рисунок с помощью 10-бальной нейрокогнитивной шкалы CDT. Отдельно были проанализированы следующие характеристики выполнения теста: создание контура часов, корректное расположение цифр и соответствие изображенных стрелок указанному времени (Рисунок 6). Наилучший результат был показан при рисовании круга (82,6%), в то время как наихудший — при указании времени стрелками (48,5%). Полученные результаты позволяют сделать предположение, что выраженность зрительно-пространственных нарушений у включенных в исследование пациентов была больше, чем степень нарушения регуляторных и исполнительных функций.



Примечание: CDT – тест рисования часов

Рисунок 6 – Процент выполненных заданий подпунктов шкалы CDT при первом визите

Таким образом, показанные результаты позволяют предположить, что наиболее частые когнитивные нарушения у испытуемых были представлены мнестическими нарушениями в виде преимущественного страдания кратковременной памяти в сочетании со зрительно-пространственными расстройствами. Учитывая, что у половины включенных в исследование пациентов отмечались трудности при выполнении заданий, связанных с речью (подшкалы

MMSE), но при этом более 90% включенных в исследование пациентов правильно выполнили задание, оценивающее номинативные функции речи, наиболее вероятно, пациенты в большей степени демонстрировали трудности повторения фразы на слух, выполнения инструкций и написания собственного предложения, то есть нарушения касались преимущественно фонематического слуха и исполнительных функций. Снижение беглости речи, зафиксированное у 80% испытуемых, может быть как следствием нарушения регуляторных и исполнительных функций, снижения внимания. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что значительное число испытуемых соответствовали моно- или, чаще полифункциональному амнестическому типу УКР.

### **3.2.2. Сравнение подразделов когнитивных шкал при первом визите и при повторном визите через три года**

Для того, чтобы оценить, какие подтипы когнитивных функций изменились у включенных в исследование пациентов в течение трех лет, мы оценили подразделы шкал MMSE и MoCA. Оценка баллов подтипов шкалы CDT не проводилась, т.к. общий балл выставлялся по единоразовой 10-бальной шкале (приложение Г).

В Таблице 11 представлены данные о различных подразделах шкалы MMSE, полученные при включении в исследование и при повторном визите через три года после нейрореабилитации.

Таблица 11 – Среднее значение подразделов шкалы MMSE у испытуемых [14]

		Включение в исследован ие	Повторный визит через 3 года	Макси мально е значен ие подраз дела	Значение p
Ориентация в пространстве и времени	M ± SD	9,8 ± 0,4	9,5 ± 1,0	10	<b>p&lt;0.001**</b>
	Медиана	10	10		
Немедленная память	M ± SD	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	3	Непримени мо (Значения Выборки совпадают)
	Медиана	3	3		
Краткосрочная память	M ± SD	1,9 ± 1,0	2,2 ± 1,0	3	<b>p=0.003**</b>
	Медиана	2	3		
Счет	M ± SD	4,6 ± 0,8	4,6 ± 0,8	5	p=0.376
	Медиана	5	5		
Устные и письменные инструкции	M ± SD	4,0 ± 0,2	3,8 ± 0,4	4	<b>p&lt;0.001**</b>
	Медиана	4	4		
Графические функции (письмо+рисунок)	M ± SD	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,4	2	p=0.371
	Медиана	2	2		
Речь	M ± SD	2,5 ± 0,5	2,6 ± 0,5	3	<b>p=0.003**</b>
	Медиана	2	3		
Примечание: M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, ** p < 0,05					

Сравнительный анализ выраженности отдельных когнитивных нарушений у пациентов исследуемых групп на момент включения в исследование и через три года показал, что через три года наблюдения пациенты демонстрировали меньшую выраженность мнестических расстройств (воспроизведение запоминаемых слов,  $p=0,003$ ) и речи (называние предметов и воспроизведение предложения,  $p=0,003$ ).

Наибольшая положительная динамика отмечена в отношении краткосрочной памяти, где средний прирост составил 0,35 балла. В то же время, через три года отмечалось достоверное нарастание выраженности нарушений исполнительных функций (понимание устных и письменных инструкций,  $p < 0.001$ ), ориентации в пространстве и времени ( $p < 0.001$ ).

Данные о подразделах шкалы MoCA приведены в Таблице 12, полученные при двух визитах (при включении в исследование и при повторном визите через три года).

Таблица 12 – Среднее значение подразделов шкалы MoCA [14]

		Первый визит	Повторный визит через три года	Максимальное значение подраздела шкалы	Значение p
Создание альтернирующего пути	M ± SD	0,52± 0,50	0,43± 0,50	1	p=0.058
	Медиана	1	0		
Зрительно-конструктивные навыки (Куб)	M ± SD	0,56± 0,50	0,67± 0,47	1	p=0.051
	Медиана	1	1		
Зрительно-конструктивные навыки (Часы)	M ± SD	2,25± 0,74	2,41± 0,76	3	p=0.104
	Медиана	2	3		
Называние	M ± SD	2,92± 0,27	2,90± 0,37	3	p=0.617
	Медиана	3	3		
Внимание	M ± SD	5,57± 0,73	5,53± 0,81	6	p=1.000
	Медиана	6	6		
Абстракция	M ± SD	1,58± 0,67	1,56± 0,65	2	p=0.508
	Медиана	2	2		

Продолжение Таблицы 12

Речь	М ± SD	1,90± 0,77	2,01± 0,81	3	p=0.198
	Медиана	2	2		
Отсроченное воспроизведение	М ± SD	2,68± 1,78	3,19± 1,72	5	p=0.058
	Медиана	3	4		
Ориентация в пространстве и времени	М ± SD	5,85± 0,47	5,71± 0,89	6	p=0.131
	Медиана	6	6		
Примечание: М – среднеарифметическое значение, SD – стандартное отклонение, ** p <0,05					

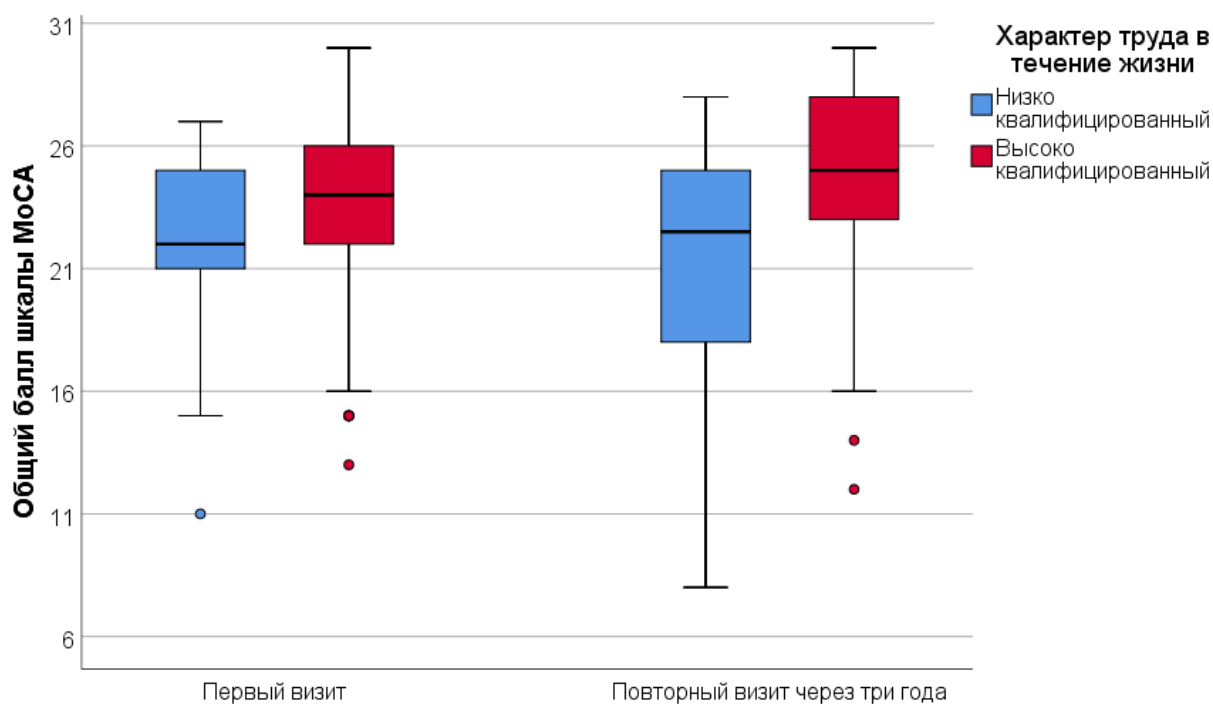
При оценке выраженности когнитивных расстройств испытуемых по данным шкалы MoCA при включении в исследование и спустя три года, не было получено статистически достоверных различий, как в сторону ухудшения, так и в сторону понижения выраженности когнитивного дефицита. Была выявлена статистическая тенденция к повышению результатов при выполнении нескольких подразделов шкалы MoCA, а именно: задания, в которых используются зрительно-конструктивные навыки (рисование куба и часов), отсроченное воспроизведение и задания на повторение предложений. Наибольшее повышение значения подшкалы было отмечено при оценке краткосрочной памяти – так, среднее арифметическое значение прироста составило 0,5 балла.

Таким образом, у испытуемых через три года после начала исследования отмечено достоверное улучшение памяти и речи по данным проведенной шкалы MMSE; вместе с этим, было отмечено нарастание выраженности таких нарушений, как дезориентация в пространстве и времени, снижение исполнительных, регуляторных функций и внимания.

### 3.3. Взаимосвязь социо-демографических, анамнестических показателей и динамики когнитивных функций

Далее мы проводили оценку влияния социо-демографических данных на динамику когнитивных способностей, сравнивая значение различных когнитивных шкал при поступлении и при повторном осмотре через три года.

Выяснилось, что занятие в течение жизни трудом умственного характера было ассоциировано с более высоким изначальным баллом МоСа ( $p=0,022$ ), однако не оказывало влияние на трехлетнюю динамику баллов нейрокогнитивных шкал ( $p=0,575$ ) (Рисунок 7). Влияние характера труда на другие нейрокогнитивные шкалы (CDT, MMSE) найти не удалось.

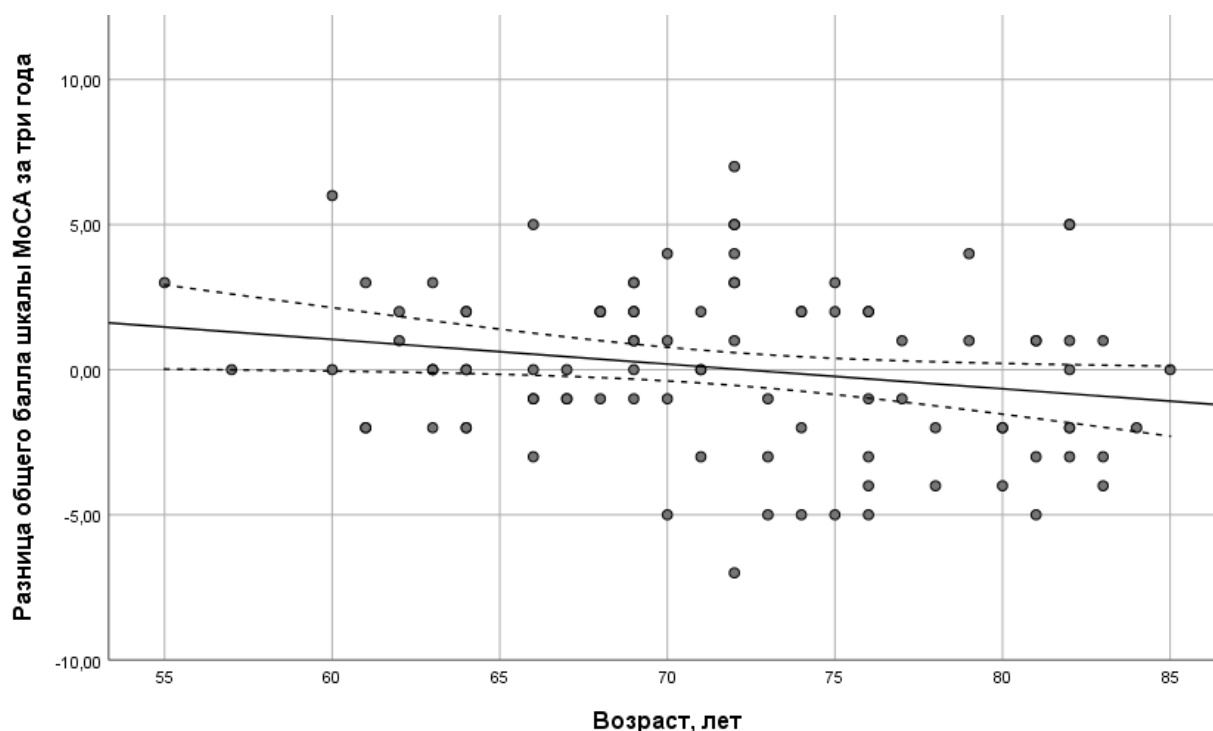


Примечание: Данные представлены медианой, первым и третьим квартилем с помощью стандартных боксплотов, МоСа – Монреальская когнитивная шкала.

Рисунок 7 – Влияние характера труда в течение жизни на динамику общего балла МоСа

Также было обнаружено, что возраст статистически достоверно влиял на трехлетнюю динамику общего балла шкалы МоСа ( $p=0,038$ ). Чем выше был возраст

пациента при первом посещении, тем значимо сильнее снижался общий балл МоСа (Рисунок 8).



Примечание: Данные представлены в виде линии тренда с доверительными интервалами, МоСА – Монреальская когнитивная шкала.

Рисунок 8 – Влияние возраста испытуемых на динамику общего балла шкалы МоСа

Анализ взаимосвязи между частотой сердечно-сосудистой патологии, наличия сахарного диабета, гиперлипидемии, повышенной массы тела, а также принимаемой лекарственной терапией (антигипертензивных, гиполипидемических, гипогликемических препаратов, антикоагулянтов и антиагрегантов) и выраженностью когнитивных нарушений у испытуемых не показал статистически достоверной взаимосвязи между тяжестью когнитивных расстройств и частотой представленности сопутствующей патологии и сосудистых факторов риска (Таблица 13).

Таблица 13 – Зависимость динамики общего балла нейрокогнитивной шкалы МоСА от наличия сопутствующих заболеваний и принимаемой терапии

Оцениваемый показатель и его единицы измерения	Трехлетняя динамика шкалы МоСА	Трехлетняя динамика шкалы MMSE	Трехлетняя динамика шкалы CDT
Артериальная гипертензия	F=0,820 p = 0,485	F=0,441 p = 0,724	F=0,863 p = 0,463
Сахарный диабет 2 типа	F=0,720 p = 0,489	F=0,059 p = 0,942	F=0,494 p = 0,612
Ишемическая болезнь сердца	F=0,854 p = 0,428	F=0,422 p = 0,657	F=0,864 p = 0,425
Сердечная недостаточность	F=1,356 p = 0,261	F=0,076 p = 0,927	F=1,437 p = 0,243
Инфаркт миокарда	F=0,997 p = 0,372	F=1,294 p = 0,277	F=0,359 p = 0,700
Ожирение (индекс массы тела > 30)	F=2,494 p = 0,086	F=0,061 p = 0,941	F=0,996 p = 0,373
Антигипертензивная терапия	F=0,733 p = 0,482	F=0,071 p = 0,932	F=0,798 p = 0,453
Антидиабетические препараты	F=0,793 p = 0,455	F=0,306 p = 0,737	F=1,235 p = 0,295
Антикоагулянты	F=1,891 p = 0,155	F=1,375 p = 0,256	F=2,213 p = 0,115
Ацетилсалициловая кислота	F=0,416 p = 0,661	F=0,295 p = 0,745	F=0,525 p = 0,593
Статины	F=0,409 p = 0,665	F=0,313 p = 0,732	F=0,379 p = 0,686
Примечание: МоСА – Монреальская когнитивная шкала, MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, CDT – тест рисования часов			

Для анализа факторов, влияющих на изменение когнитивных показателей, испытуемые, пришедшие на повторный осмотр через 3 года, были разделены на две подгруппы. В подгруппу А вошли пациенты, когнитивные функции которых не

ухудшились в течение трехлетнего периода наблюдения. Подгруппу Б составили испытуемые, выраженность когнитивных нарушений у которых выросла в течение данного периода. За значимое снижение когнитивных функций было принято снижение на 3 и более общего балла краткой шкалы оценки психических функций (MoCA).

Социально-демографическая характеристика пациентов подгрупп А и Б приведена в Таблице 14.

Таблица 14 – Социально-демографическая характеристика пациентов подгрупп А и Б

	Пациенты с когнитивной прогрессией (снижение общего балла MoCA на 3 и более) (N=24)	Пациенты с относительно стабильным когнитивным состоянием (снижение общего балла MoCA менее 3) (N=122)	Значение p
Возраст (M ± SD)	73,58 ± 6,67	69,78 ± 6,66	<b>p = 0,01 **</b>
Годы среднего образования (M ± SD)	11,21 ± 1,72	11,24 ± 1,4	p = 0,93
Годы высшего образования, при наличии (M ± SD)	5,13 ± 0,81	4,96 ± 1,13	p = 0,48
Изначальный балл MoCa (медиана, M ± SD)	26; 23,0 ± 3,5	25; 24,23 ± 3,02	p = 0,6

Продолжение Таблицы 14

Изначальный балл MMSE (медиана, M ± SD)	27; 27,13 ± 1,9	27; 27,8 ± 1,57	p = 0,07
Изначальный балл CDT (медиана, M ± SD)	7; 6,56 ± 2,12	8; 6,87 ± 2,14	p = 0,052
Пол	Женский 79,2% (N=19) Мужской 20,8% (N=5)	Женский 87,7% (N=107) Мужской 12,3% (N=15)	p = 0,4
Наличие высшего образования	Да 62,5% (N=15) Нет 37,5% (N=9)	Да 62,3% (N=76) Нет 37,7% (N=46)	p = 0,99
Характер труда в течение жизни	Высококвалифицированный 83,3% (N=20) Низкоквалифицированный 16,7% (N=4)	Высококвалифицированный 89,3% (N=109) Низкоквалифицированный 10,7% (N=13)	p = 0,21
Примечание: M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, ** p < 0,05			

Проведенное исследование показало, что группа с когнитивной прогрессией отличалась от пациентов с относительно стабильным когнитивным только по возрасту при оценке социо-демографических данных (p=0,01).

Характеристика сопутствующих заболеваний и принимаемой лекарственной терапии у пациентов, завершивших исследование, в подгруппах А и Б, приведена в таблице 15.

Таблица 15 – Характеристика сопутствующих заболеваний и принимаемой лекарственной терапии у пациентов, завершивших исследование, в зависимости от ухудшения когнитивных функций

		Пациенты с когнитивной прогрессией (снижение общего балла МоСА на 3 и более) (N=24)	Пациенты с относительно стабильным когнитивным состоянием (снижение общего балла МоСА менее 3) (N=122)	Значение P
Сопутствующие заболевания				
Сахарный диабет 2 типа		20,8% (N=5)	10,7% (N=13)	p=0,13
Артериальная гипертензия	1 стадия	25% (N=6)	24,6% (N=30)	p=0,94
	2 стадия	25% (N=6)	31,1% (N=38)	
	3 стадия	12,5% (N=3)	11,5% (N=14)	
	Всего случаев	62,5% (N=15)	67,2% (N=82)	p=0,66
Ишемическая болезнь сердца		37,5% (N=9)	25,4% (N=31)	p=0,23
Сердечная недостаточность		8,3% (N=2)	6,6% (N=8)	p=0,75
Инфаркт миокарда		0% (N=0)	5,7% (N=7)	p=0,23
Ожирение (индекс массы тела > 30)		12,5% (N=3)	25,4% (N=31)	p=0,17

Продолжение Таблицы 15

Лекарственная терапия				
Антигипертензивные препараты	Антагонисты ангиотензиновых рецепторов (сартаны)	8,3% (N=2)	10,7% (N=13)	p=0,91
	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента II	25% (N=6)	18,9% (N=23)	
	Диуретики	16,7% (N=4)	11,5% (N=14)	
	Бета-блокаторы	8,3% (N=2)	11,5% (N=14)	
	Другие	16,7% (N=4)	17,2% (N=21)	
	Наличие моно- или комбинированной терапии	58,3% (N=14)	50,8% (N=62)	p=0,5
	Антидиабетические препараты	Метформин	16,7% (N=4)	4,1% (N=5)
Комбинированная терапия метформин + ингибиторы DPP-IV, препараты тиомочевины и др.		4,2% (N=1)	5,7% (N=7)	
Всего		20,8% (N=5)	9,8% (N=12)	p=0,13
Статины		25% (N=6)	23,8% (N=29)	p=0,9
Антикоагулянты		8,3% (N=2)	6,6% (N=8)	p=0,75
Ацетилсалициловая кислота		29,2% (N=7)	27,9% (N=34)	p=0,9

Проведенное исследование показало, что подгруппы А и Б не отличались по сопутствующим заболеваниям и принимаемой терапии.

Таким образом, проведенное исследование показало взаимосвязь выраженности когнитивного дефицита с возрастом. Испытуемые, в течение жизни занимающиеся умственным трудом, показали более высокие результаты нейропсихологического тестирования при первом визите, однако, в дальнейшем уровень умственной активности пациента в течение жизни не оказывал существенного влияния на динамику когнитивных функций. Выраженность когнитивных нарушений у включенных в исследование пациентов не зависела от частоты встречаемости сопутствующих заболеваний и получаемой пациентами терапии, однако, отмечалась слабая статистически достоверная взаимосвязь между массой тела испытуемых и нарастанием выраженности когнитивных расстройств.

#### **3.4. Взаимосвязь биомаркеров крови и динамики когнитивных функций**

Был проведен анализ взаимосвязи выраженности когнитивных нарушений и биохимических показателей, способных оказать влияние на выраженность и\или прогрессию когнитивных расстройств. В Таблице 16 приведена взаимосвязь показателей биохимических параметров и динамики когнитивных функций пациентов (общий балл MoCA, MMSE и CDT) в течение всего времени наблюдения.

Таблица 16 – Зависимость динамики нейрокогнитивных шкал от показателей анализа крови

Оцениваемый показатель и его единицы измерения	Трехлетняя динамика шкалы MoCA (корреляция Пирсона)	Трехлетняя динамика шкалы MMSE (корреляция Пирсона)	Трехлетняя динамика шкалы CDT (корреляция Пирсона)
Холестерин (ммоль/л)	-0,016 p = 0,877	-0,099 p = 0,346	-0,018 p = 0,860
Триглицериды (ммоль/л)	0,063 p = 0,554	0,016 p = 0,878	-0,076 p = 0,468
ЛПВП (Липопротеиды высокой плотности) (ммоль/л)	-0,122 p = 0,240	-0,110 p = 0,295	0,124 p = 0,233
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л)	-0,038 p = 0,719	-0,073 p = 0,494	0,047 p = 0,653
Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) (ммоль/л)	0,065 p = 0,536	0,018 p = 0,868	-0,075 p = 0,470
Лейкоциты, общее количество (клеток/л)	0,148 p = 0,356	-0,197 p = 0,229	-0,132 p = 0,406
Эритроциты, общее количество (клеток/л)	<b>0,396**</b> <b>p = 0,011</b>	-0,194 p = 0,243	0,086 p = 0,594
Гемоглобин (г/л)	0,118 p = 0,470	-0,064 p = 0,703	0,172 p = 0,283
Гематокрит	<b>0,412**</b> <b>p = 0,008</b>	-0,096 p = 0,5564	0,141 p = 0,380
Тромбоциты (клеток/л)	0,051 p = 0,757	0,022 p = 0,895	0,045 p = 0,784
Глюкоза (ммоль/л)	-0,127 p = 0,222	-0,172 p = 0,101	0,004 p = 0,970
Примечание: MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, MoCA – Монреальская когнитивная шкала, CDT – тест рисования часов, **– p<0,05			

Проведенное исследование показало наличие достоверной положительной взаимосвязи умеренной силы между трехлетней динамикой общего балла шкалы MoCA и уровнем эритроцитов крови ( $p = 0.011$ ,  $R=0,396$ ), и между трехлетней динамикой общего балла шкалы MoCA и уровнем гематокрита ( $p = 0.008$ ,  $R=0,412$ ). Достоверной взаимосвязи этих показателей с результатами шкал MMSEи CDT получено не было. Вопреки ожиданиям, не было выявлено взаимосвязи между показателями липидного спектра, включая общий уровень холестерина, уровень глюкозы, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов как с выраженностью когнитивных нарушений при включении пациентов в исследование, так и с их последующей динамикой в течение трехлетнего периода наблюдения.

При сравнении показателей крови у группы пациентов с когнитивным ухудшением (снижение общего балла MoCA на 3 и более, подгруппа Б группы завершивших исследование пациентов) и группы относительного когнитивного благополучия (подгруппа А завершивших исследование пациентов) были также найдены статистически достоверные различия значений количества эритроцитов и уровня гематокрита, а также триглицеридов и ЛПОНП (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение нейровизуализационных особенностей группы пациентов с ухудшением и остальных испытуемых

Оцениваемый показатель и его единицы измерения	Пациенты с когнитивной прогрессией (снижение общего балла MoCA на 3 и более) (N=24)	Пациенты с относительно стабильным когнитивным состоянием (снижение общего балла MoCA менее 3) (N=122)	Значение p
Холестерин (ммоль/л)	5,38±1,05	5,45±1,16	p=0,78

Продолжение Таблицы 17

Триглицериды (ммоль/л)	1,25±0,75	1,61±0,80	<b>p=0,04 **</b>
ЛПВП (Липопротеиды высокой плотности) (ммоль/л)	1,56±0,47	1,44±0,38	p=0,18
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л)	3,39±1,02	3,40±1,22	p=0,97
Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) (ммоль/л)	0,58±0,34	0,74±0,37	<b>p=0,05 **</b>
Лейкоциты, общее количество (клеток/л)	5,48±2,27	5,57±1,12	p=0,77
Эритроциты, общее количество (клеток/л)	4,17±0,67	4,65±0,54	<b>p&lt;0,001 **</b>
Гемоглобин (г/л)	138,83±21,65	144,15±17,99	p=0,2
Гематокрит	0,38±0,04	0,42±0,04	<b>p&lt;0,001 **</b>
Тромбоциты (клеток/л)	231,80±41,05	250,85±65,48	p=0,17
Глюкоза (ммоль/л)	5,27±1,72	4,95±1,52	p=0,36
Примечание: MoCA – Монреальская когнитивная шкала, **– p≤0,05			

Таким образом, при разделении испытуемых на подгруппы с когнитивным снижением и с относительно стабильными когнитивными показателями была показана статистическая разница значений триглицеридов и ЛПОНП в указанных группах.

### 3.5. Взаимосвязь нейровизуализационных данных и динамики когнитивных нарушений

Оценка результатов нейровизуализации проводилась с помощью шкал Фазекас, МТА, Коэдам, GCA. Дополнительно оценивались такие параметры, как ширина 3 и 4 желудочка, высота головки, тела и хвоста гиппокампа. В Таблице 18 приведены среднеарифметические значения вышеуказанных параметров.

Таблица 18 – Характеристика нейровизуализационных показателей испытуемых

	Все испытуемые (среднее ± стандартное отклонение)
Общий балл шкалы GCA	0,9±1,0
Общий балл шкалы Фазекас	1,2±1,0
Общий балл шкалы Коэдам	0,0±0,3
Общий балл шкалы МТА	0,4±0,8
Ширина 3 желудочка	6,9±2,5
Ширина 4 желудочка	12,4±1,6
Высота головки гиппокампа справа	7,4±0,9
Высота головки гиппокампа слева	7,4±1,0
Высота тела гиппокампа справа	6,0±0,6
Высота тела гиппокампа слева	6,0±0,7
Высота хвоста гиппокампа справа	5,0±0,6
Высота хвоста гиппокампа слева	5,1±0,6

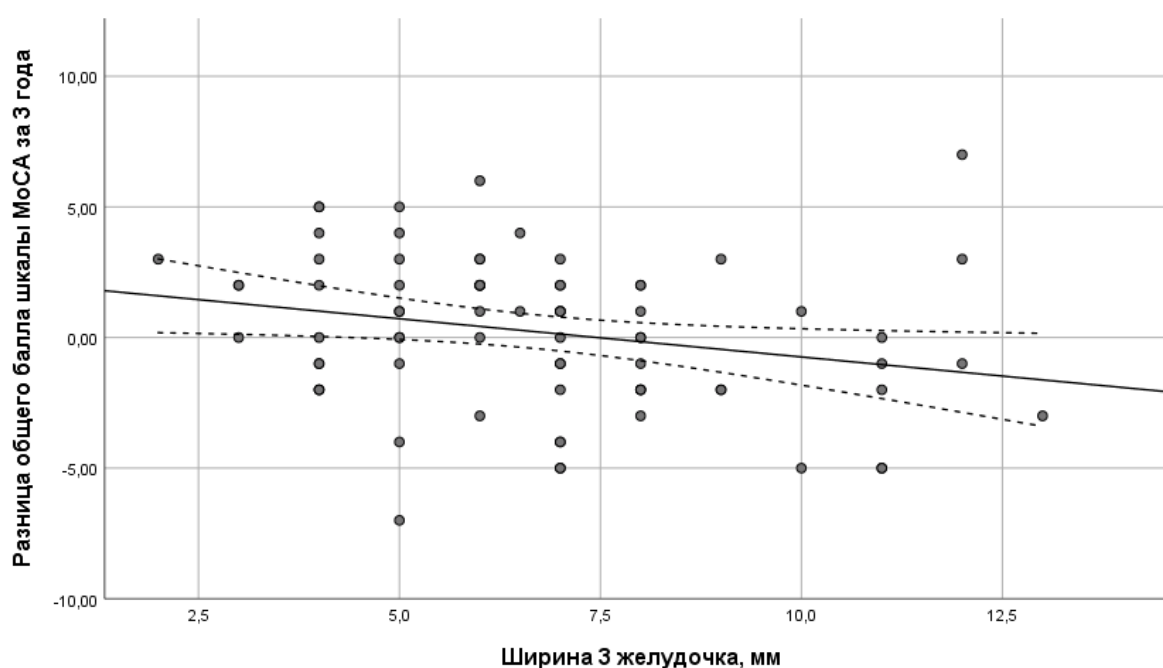
Результаты проведенного нейровизуализационного исследования у включенных в исследование пациентов, а также оценка взаимосвязи изменений, выявленных на МРТ, с выраженностью и динамикой когнитивных нарушений представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Зависимость динамики нейрокогнитивных шкал от нейровизуализационных показателей [107]

Оцениваемый показатель	Трехлетняя динамика шкалы MoCA (корреляция Пирсона)	Трехлетняя динамика шкалы MMSE (корреляция Пирсона)	Трехлетняя динамика шкалы CDT (корреляция Пирсона)
Общий балл шкалы GCA	-0,129 p = 0,267	-0,218 p = 0,062	0,031 p = 0,790
Общий балл шкалы Фазекас	-0,037 p = 0,752	-0,107 p = 0,363	-0,037 p = 0,748
Общий балл шкалы Коэдам	0,044 p = 0,705	0,003 p = 0,978	-0,027 p = 0,818
Общий балл шкалы МТА	-0,0086 p = 0,459	-0,121 p = 0,306	0,017 p = 0,884
Ширина 3 желудочка	<b>-0,248</b> <b>p = 0,031 **</b>	<b>-0,240</b> <b>p = 0,040 **</b>	-0,47 p = 0,688
Ширина 4 желудочка	-0,182 p = 0,115	-0,109 p = 0,354	-0,160 p = 0,167
Высота головки гиппокампа справа	0,010 p = 0,930	0,157 p = 0,181	0,183 p = 0,058
Высота головки гиппокампа слева	-0,022 p = 0,848	0,190 p = 0,105	0,025 p = 0,829
Высота тела гиппокампа справа	0,063 p = 0,591	0,209 p = 0,074	0,130 p = 0,261
Высота тела гиппокампа слева	0,111 p = 0,339	0,219 p = 0,061	0,051 p = 0,663
Высота хвоста гиппокампа справа	0,141 p = 0,225	0,099 p = 0,403	0,104 p = 0,373
Высота хвоста гиппокампа слева	0,172 p = 0,138	0,122 p = 0,301	0,012 p = 0,916

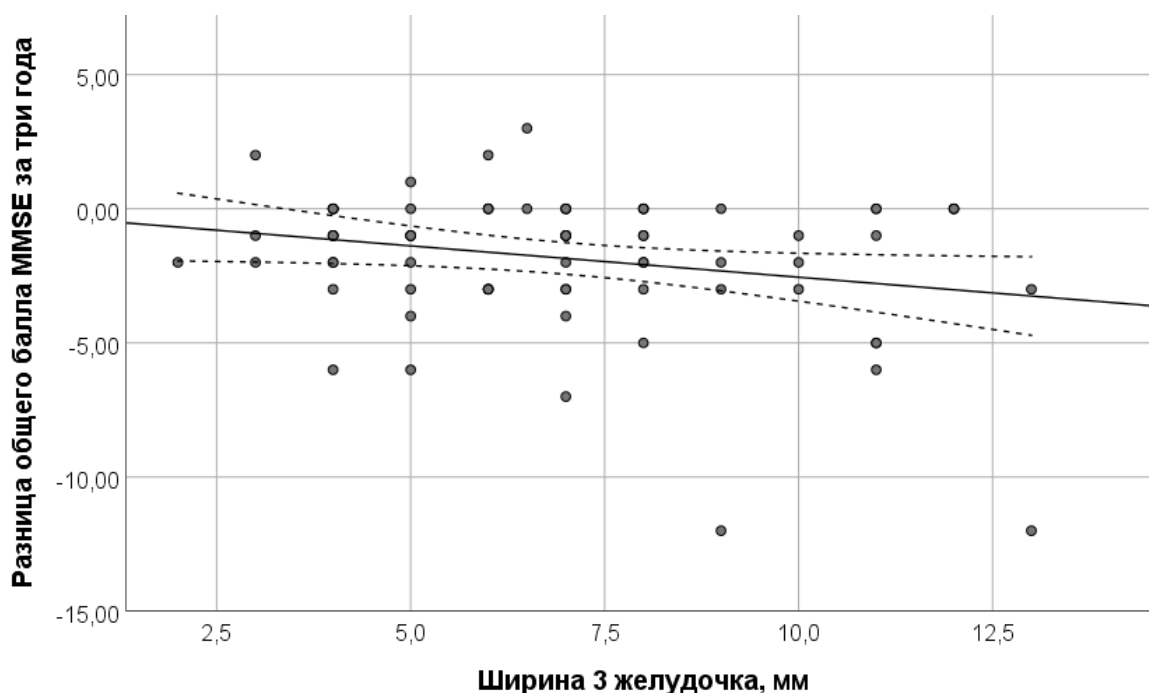
Примечание: MoCA – Монреальская когнитивная шкала, MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, CDT – тест рисования часов, GCA - \*\*– p≤0,05

Настоящее исследование не выявило статистически достоверной взаимосвязи выраженности когнитивного дефицита и результатов шкал Фазекас, МТА, Коздам, GSA на момент включения пациентов в исследование, а также в процессе трехлетнего наблюдения. Было показана достоверная отрицательная взаимосвязь слабой степени между шириной третьего желудочка и общим баллом когнитивных шкал (шкала MoCA,  $p = 0,03$ ,  $R = -0,248$ ; шкала MMSE,  $p = 0,04$ ,  $R = -0,240$ , Рисунок 9, Рисунок 10).



Примечание: MoCA – Монреальская когнитивная шкала, данные представлены в виде линии тренда с доверительными интервалами.

Рисунок 9 – Связь динамики когнитивной шкалы MoCA с шириной 3 желудочка на момент включения в исследование



Примечание: MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, данные представлены в виде линии тренда с доверительными интервалами.

Рисунок 10 – Связь динамики когнитивной шкалы MMSE с шириной 3 желудочка на момент включения в исследование

При сравнении пациентов с когнитивным ухудшением (снижение общего балла МоСА на 3 и более) и остальных испытуемых было также найдено статистически достоверное различие по значению ширины третьего желудочка головного мозга (Таблица 20). Не было выявлено статистически достоверных различий результатов шкал Фазекас, МТА, Коэдам, GCA у пациентов, завершивших исследование, при сравнении подгрупп А и Б (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение нейровизуализационных особенностей группы пациентов с ухудшением и остальных испытуемых

	Пациенты с когнитивной прогрессией (снижение общего балла МоСА на 3 и более) (N=24) (среднее ± стандартное отклонение)	Пациенты с относительно стабильным когнитивным состоянием (снижение общего балла МоСА менее 3) (N=122) (среднее ± стандартное отклонение)	Значение p
Общий балл шкалы GCA	1,17±0,94	0,95±1,05	p=0,34
Общий балл шкалы Фазекас	1,33±1,15	0,92±0,93	p=0,06
Общий балл шкалы Коэдам	0,0±0,00	0,08±0,45	p=0,39
Общий балл шкалы МТА	0,42±0,90	0,39±0,81	p=0,87
Ширина 3 желудочка	8,08±2,57	6,48±2,37	<b>p=0,003**</b>
Ширина 4 желудочка	12,71±1,01	12,24±1,31	p=0,10
Высота головки гиппокампа справа	7,50±0,52	7,45±0,92	p=0,80
Высота головки гиппокампа слева	7,33±0,89	7,48±0,81	p=0,42
Высота тела гиппокампа справа	6,00±0,43	5,94±0,73	p=0,70
Высота тела гиппокампа слева	5,83±0,39	5,97±0,72	p=0,36
Высота хвоста гиппокампа справа	5,00±0,43	4,99±0,62	p=0,94
Высота хвоста гиппокампа слева	4,83±0,39	5,03±0,65	p=0,15
Примечание: МоСА – Монреальская когнитивная шкала, **– p≤0,05			

Таким образом, тяжесть когнитивных нарушений у включенных в исследование пациентов коррелировала с шириной третьего желудочка.

### 3.6. Влияние генетических маркеров на динамику когнитивных нарушений

В проведенном исследовании был произведен анализ взаимосвязи выраженности когнитивных нарушений на момент включения в исследование, а также динамики когнитивных расстройств в течение трехлетнего периода наблюдения и генетических вариантов АПОЕ и ПГР. В Таблице 21 приведены данные встречаемости квартилей ПГР и АПОЕ  $\epsilon 4$ .

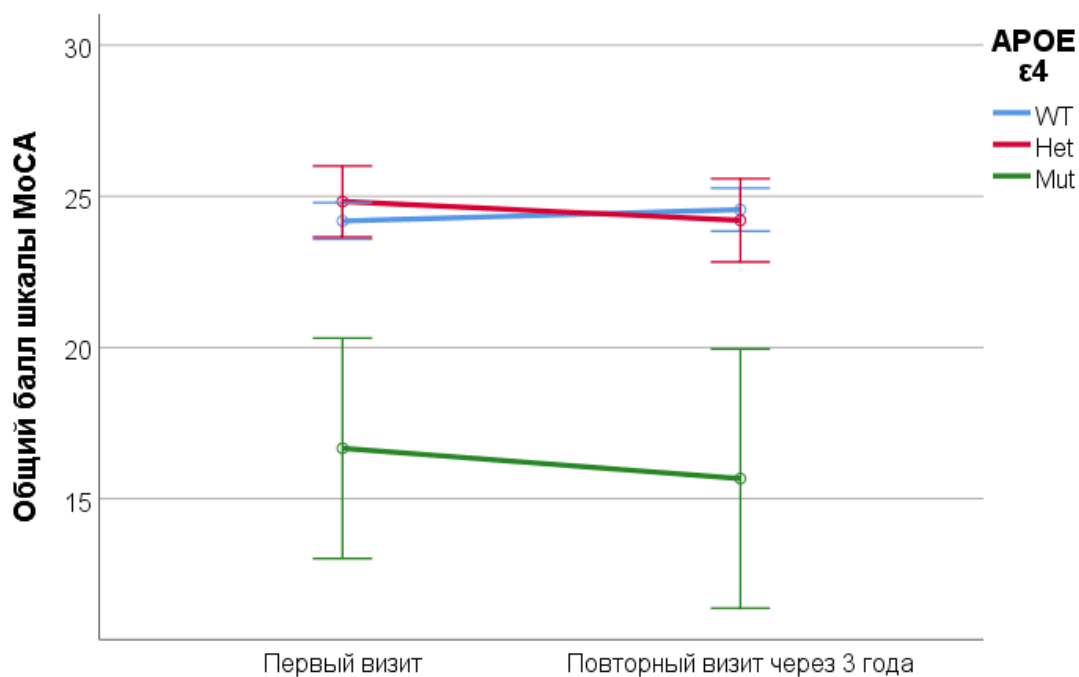
Таблица 21 – Характеристика встречаемости генетических вариантов у исследуемых пациентов

	Все испытуемые (N=338)
ПГР	Q1 24,9% (N=84)
	Q2 25,2% (N=85)
	Q3 25,7% (N=87)
	Q4 24,3% (N=82)
АПОЕ $\epsilon 4$	Без наличия $\epsilon 4$ 76,3% (N=258)
	$\epsilon 4$ -гетерозиготы 21,9% (N=74)
	Гомозиготы $\epsilon 4/\epsilon 4$ 1,8% (N=6)

#### 3.6.1. Оценка взаимосвязи генетического варианта аполипопротеина Е и выраженности когнитивных расстройств

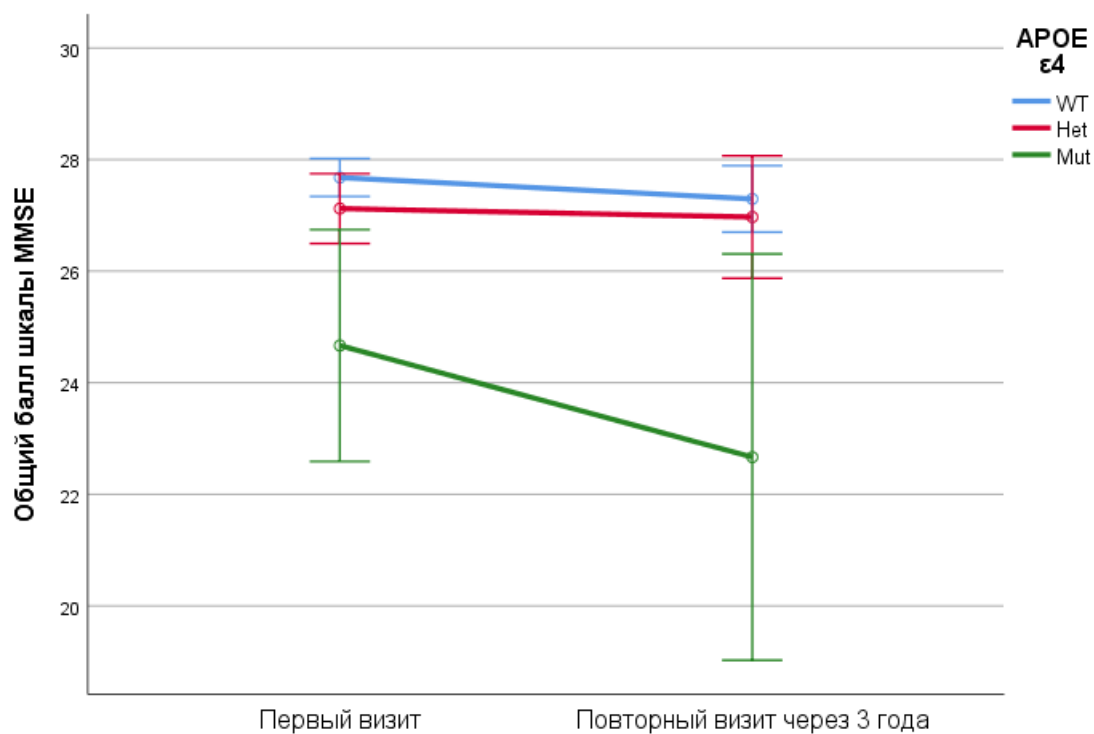
Оценка взаимосвязи АПОЕ вариантов с выраженностью когнитивных нарушений у исследуемых пациентов на момент включения в исследование, а также оценка влияния АПОЕ вариантов на прогрессию когнитивных нарушений у

включенных в исследование пациентов в течение трехлетнего периода наблюдения показала наличие статистически достоверно более грубых когнитивных расстройств у гомозиготных носителей аллеля АПОЕ  $\epsilon 4$ . Так, были выявлены статистически достоверные различия между снижением общего балла МоСА ( $p < 0,005$ ) и MMSE ( $p = 0,012$ ) у пациентов, гомозиготных по аллелю АПОЕ $\epsilon 4/\epsilon 4$  по сравнению с другими вариантами: пациенты, гомозиготные по АПОЕ $\epsilon 4/\epsilon 4$  имели изначально более низкие общие баллы нейрокогнитивных шкал и более быстрые темпы последующего когнитивного снижения (Рисунок 11, Рисунок 12). Не было получено статистически достоверной взаимосвязи между результатами теста CDТ и фенотипами АПОЕ (Рисунок 13).



Примечание: Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, МоСА – Монреальская когнитивная шкала, WT – гомозигота без наличия  $\epsilon 4$ , het –  $\epsilon 4$ -гетерозиготы, mut – гомозиготы  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , АПОЕ – аполипопротеин E.

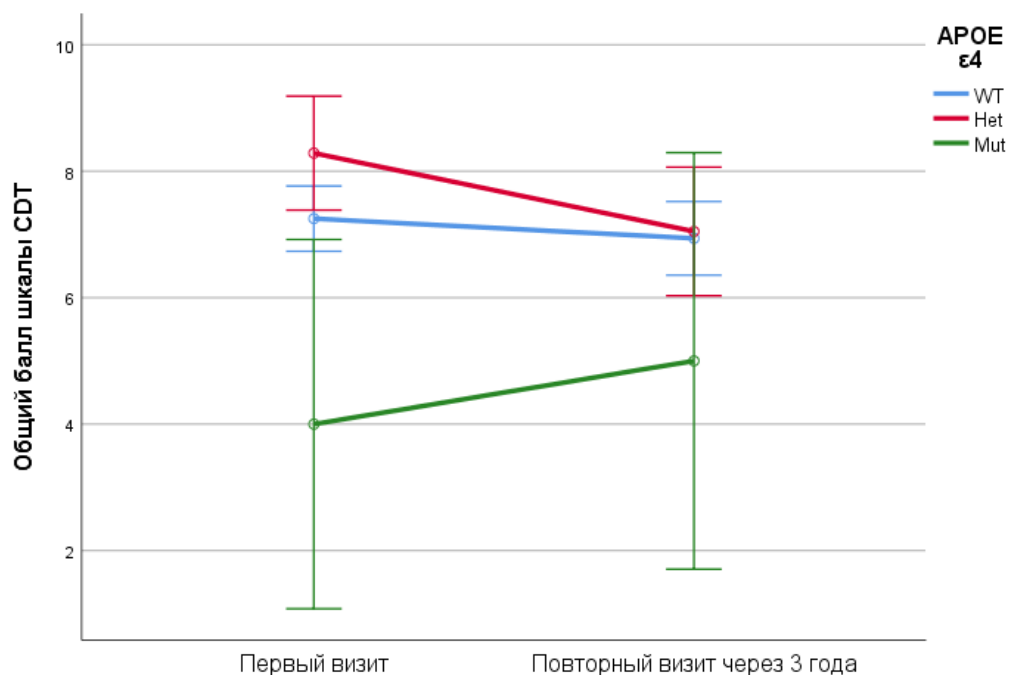
Рисунок 11 – Зависимость трехлетней динамики общего балла шкалы МоСа от генетического варианта АПОЕ  $\epsilon 4$



Примечание: Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, WT – гомозигота без наличия  $\epsilon 4$ , het –  $\epsilon 4$ -гетерозиготы, mut – гомозиготы  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , APOE – аполипопротеин E.

Рисунок 12 – Зависимость трехлетней динамики общего балла шкалы MMSE от генетического варианта APOE

Статистических различий в отношении выраженности и скорости прогрессии когнитивных нарушений у пациентов, гетерозиготных по  $\epsilon 4$  и вариантов, не имеющих  $\epsilon 4$  найдено не было.



Примечание: Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, CDT – тест рисования часов, WT – гомозигота без наличия  $\epsilon 4$ , het –  $\epsilon 4$ -гетерозиготы, mut – гомозиготы  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , АПОЕ – аполиipoprotein E.

Рисунок 13 – Зависимость трехлетней динамики общего балла шкалы CDT от генетического варианта АПОЕ

При сравнении пациентов с ухудшением когнитивной функции (снижение общего балла MoCA на 3 и более) и испытуемых с относительно стабильным когнитивным состоянием было также найдено статистически достоверное различие распределения генетических вариантов АПОЕ  $\epsilon 4$  (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение генетических особенностей группы пациентов с ухудшением и остальных испытуемых (подгруппы А и Б пациентов, завершивших исследование)

	Пациенты с когнитивной прогрессией (снижение общего балла МоСА на 3 и более) (N=24)	Пациенты с относительно стабильным когнитивным состоянием (снижение общего балла МоСА менее 3) (N=122)	Значение p
ПГР	Q1 25,0% (N=6) Q2 20,8% (N=5) Q3 25,0% (N=6) Q4 29,2% (N=7)	Q1 23,0% (N=28) Q2 26,2% (N=32) Q3 26,2% (N=32) Q4 24,6% (N=30)	p=0,94
АПОЕ ε4	Без наличия ε4 54,2% (N=13) ε4-гетерозиготы 37,5% (N=9) Гомозиготы ε4/ε4 8,3% (N=2)	Без наличия ε4 81,1% (N=99) ε4-гетерозиготы 18,0% (N=22) Гомозиготы ε4/ε4 0,8% (N=1)	p=0,004

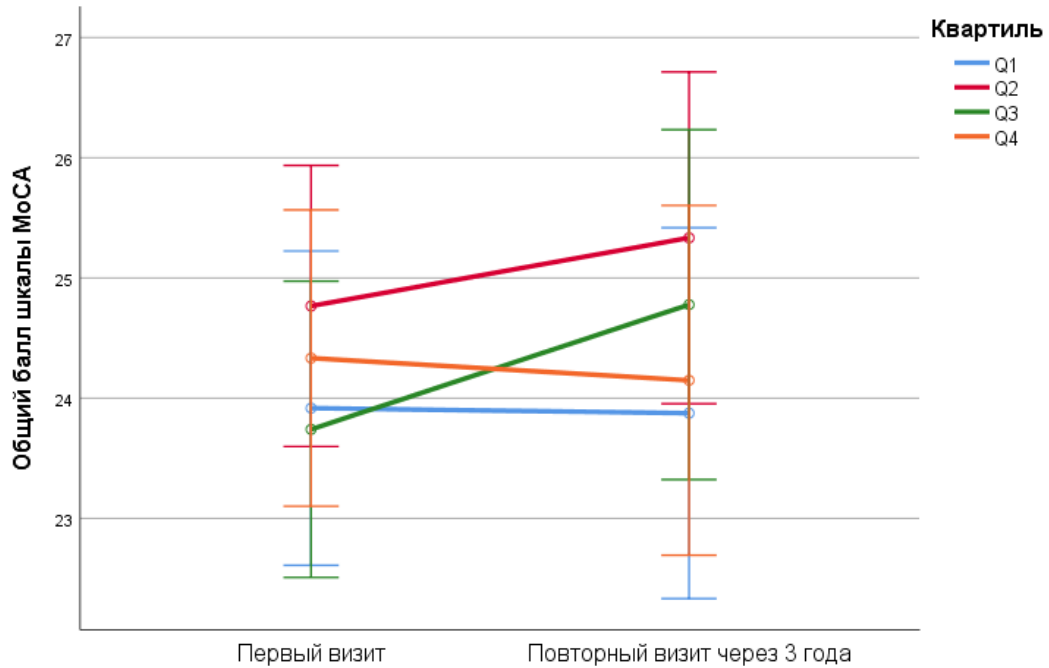
### 3.6.2. Оценка полигенного риска

При оценке индивидуальных SNP, входящих в состав модели ПГР (Таблица 23), была обнаружена взаимосвязь нарастания выраженности когнитивных нарушений в течение трехлетнего периода наблюдения (оценка по шкале МоСА) и трех SNP: rs1476679 (p=0,050), rs983392 (p=0,034), rs17125944 (p=0,026). Корреляций между динамикой когнитивных нарушений при оценке по шкалам MMSE и CDT найдено не было (p>0,005).

Таблица 23 – Влияние варианта аллеля отдельного гена на динамику общего балла шкалы MoCA

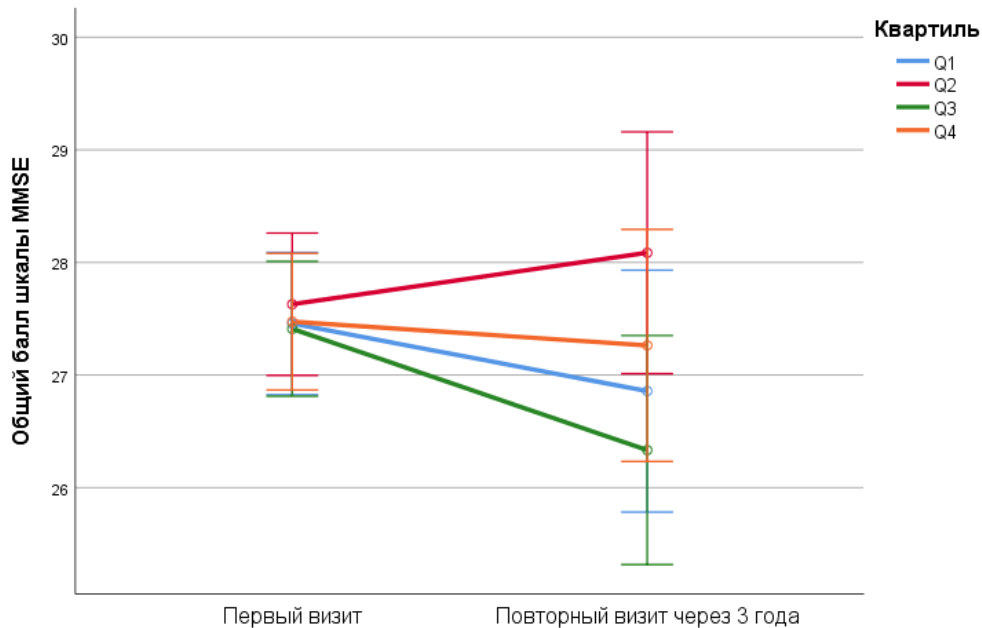
SNP	Значение p
rs6656401	p=0,844
rs6733839	p=0,511
rs35349669	p=0,749
rs190982	p=0,987
rs9271192	p=0,431
rs10948363	p=0,454
rs2718058	p=0,473
rs1476679	<b>p=0,050 **</b>
rs11771145	p=0,337
rs28834970	p=0,581
rs9331896	p=0,850
rs10838725	p=0,589
rs983392	<b>0,034 **</b>
rs10792832	p=0,637
rs11218343	p=0,809
rs17125944	<b>p=0,026 **</b>
rs10498633	p=0,139
rs8093731	p=0,985
rs4147929	p=0,268
rs3865444	p=0,428
rs7274581	p=0,742
Примечание: SNP – однонуклеотидный полиморфизм, ** – p<0,05	

При выделении квартилей ПГР с последующей оценкой взаимосвязи между ними и выраженностью когнитивных нарушений у включенных в исследование пациентов в течение трехлетнего периода наблюдения статически достоверной разницы выявить не удалось (Рисунок 14-16).



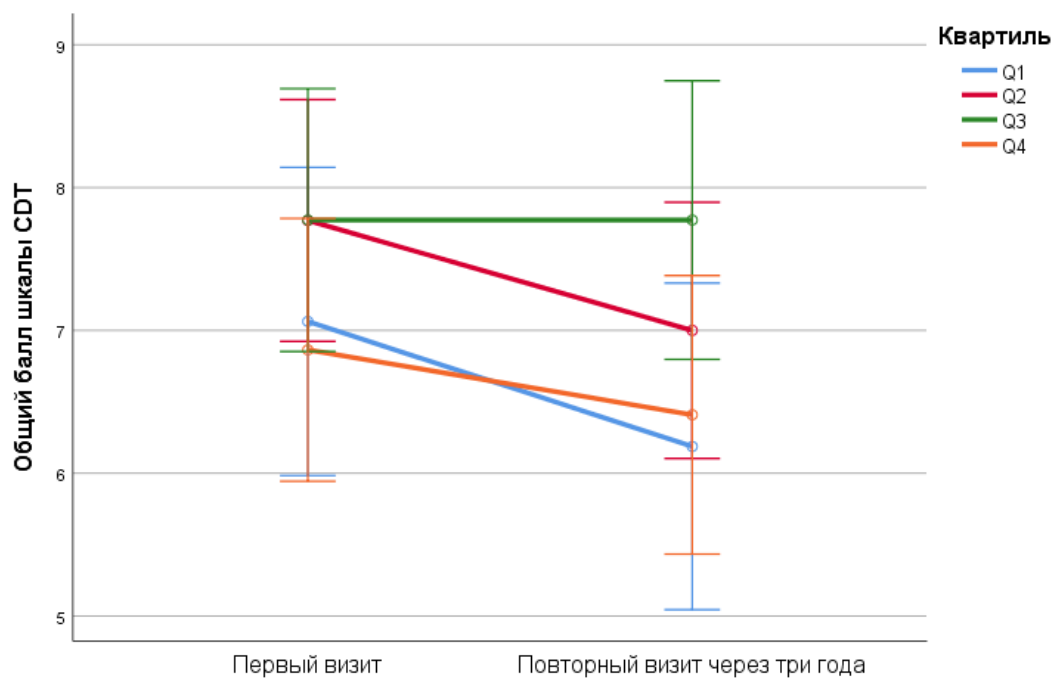
Примечание: Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, MoCA – Монреальская когнитивная шкала, Q - квартиль.

Рисунок 14 – Зависимость трехлетней динамики общего балла шкалы MoCA от квартилей ПГР



Примечание: Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, MMSE – краткая шкала оценки психического статуса, Q - квартиль.

Рисунок 15 – Зависимость трехлетней динамики общего балла шкалы MMSE от квартилей ПГР



Примечание: Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, CDT – тест рисования часов, Q - квартиль.

Рисунок 16 – Зависимость трехлетней динамики общего балла шкалы CDT от квартилей ПГР

Таким образом, проведенное исследование показало, что гомозиготное носительство АПОЕ $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 – сильный независимый фактор когнитивного снижения у включенных в исследование пациентов с УКР, причем как в отношении выраженности, так и в отношении дальнейшей прогрессии когнитивных нарушений. Оценка полигенного риска показала взаимосвязь нарастания выраженности когнитивных нарушений в течение трехлетнего периода наблюдения (оценка по шкале MoCA) и трех SNP: rs1476679 ( $p=0,050$ ), rs983392 ( $p=0,034$ ), rs17125944 ( $p=0,026$ ).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 4.1. Характеристика выборки, сопутствующие заболевания и лекарственная терапия

Проведенное нами исследование показало, что наличие сопутствующих заболеваний среди испытуемых сопоставимо с российскими и общемировыми средними показателями соответствующих возрастных групп как для артериальной гипертензии [7, 115], так и для сахарного диабета [18, 85]. Отметим, что количество пациентов нашей выборки, принимающих гипотензивную и противодиабетическую терапию, ниже частоты представленности артериальной гипертензии (79,2% принимают терапию) и СД2 (72,9% принимают терапию) соответственно. Несоблюдение лекарственного режима лечения хронических заболеваний характерно не только для нашей выборки пациентов. В мире приверженность терапии артериальной гипертензии составляет около 55% по данным самоопроса и около 45% при учете количества выпитых таблеток [56, 104]. Таким образом, результаты нашего исследования позволяют предположить, что пациенты, обратившиеся самостоятельно в клинику памяти, более комплаентны по сравнению с общемировой статистикой.

Согласно нашим результатам, пациенты, не пришедшие на повторный визит, имели достоверно большую выраженность когнитивных расстройств при первом визите. Однако, не было найдено существенной разницы между наличием сопутствующих заболеваний, проводимой терапии и нейровизуализационных данных при сравнении группы выбывших из исследования испытуемых и оставшихся в исследовании.

Выполненное нами исследование показало сильную взаимосвязь выраженности когнитивных нарушений с возрастом. В целом возраст как независимый фактор когнитивного снижения описан и другими исследователями [154]. Следует отметить, что часто возраст считается значимым фактором риска развития когнитивных расстройств только в отношении прогрессирующей

нейродегенерации; в проведенном же нами исследовании не было получено статистически достоверной взаимосвязи между возрастом пациентов, выраженностью когнитивных нарушений и общим баллом таких наиболее часто используемых шкал, как GCA, Коэдам и МТА. Возможно, данные шкалы не являются достаточно демонстративными для оценки параметров атрофии у пациентов с УКР, и следует проводить более детальный и тонкий анализ параметров нейровизуализации.

Пациенты, в течение жизни длительно занимающиеся умственным трудом, лучше выполняли нейропсихологическое тестирование при включении в исследование. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами исследований, проведенных другими авторами [94], которые свидетельствуют о важности когнитивного резерва в отношении когнитивных расстройств. Интересно, что дальнейший анализ не показал влияния когнитивного резерва на динамику когнитивных нарушений. Отсутствие влияния когнитивного резерва на скорость прогрессии когнитивных расстройств описана рядом исследователей в отношении БА [23, 31, 78]. Выявление статистически достоверной разницы темпов когнитивного снижения при оценке умственного труда в течение жизни может говорить в пользу потенциального использования этого параметра вместе с оценкой уровня образования, характеризуя влияния модифицируемого фактора в течении жизни. В нашей работе ранее связь именно с характером труда в течение жизни, а не уровнем образования, была выявлена при сравнении пациентов с деменцией и здоровым контролем [75].

#### **4.2. Когнитивные расстройства и их динамика у пациентов исследуемых групп**

Наиболее частыми когнитивными расстройствами у включенных в исследование пациентов были мнестические нарушения в виде преимущественного страдания кратковременной памяти в сочетании со зрительно-пространственными расстройствами. Отметим, что несмотря на то, что половина

испытуемых испытывали трудности выполнения заданий, связанных с речью (при оценке шкалы MMSE), более 90% из них справились с заданием, оценивающим номинативные функции речи. Это может говорить о том, что у испытуемых зачастую были трудности незамедлительного повторения фразы на слух, выполнения устных инструкций и самостоятельного написания предложения, то есть нарушения касались в основном фонематического слуха, исполнительных функций, а также могут быть объяснены нарушением концентрации внимания. Изменение беглости речи 80% испытуемых может быть также связано с нарушением регуляторных и исполнительных функций, как и следствием снижения внимания. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что значительное число испытуемых соответствовали амнестическому типу УКР, как монофункциональному, так и полифункциональному. Данный подтип когнитивного снижения чаще других связан с дальнейшей прогрессией когнитивных функций, зачастую выделяется в отдельную стадию БА – УКР [34]. Частота встречаемости данного нарушения памяти испытуемых также соответствует данным литературы о распространенности УКР амнестического типа [10].

В процессе анализа полученных данных шкалы CDT было обнаружено, что испытуемые чаще испытывают трудности в сложных зрительно-пространственных заданиях по сравнению с более простыми тестами, такими как рисование контура часов и расстановка цифр на часах. При этом степень зрительно-пространственных нарушений у участников исследования оказалась менее выраженной, чем уровень нарушений отсроченного воспроизведения. Эти находки позволяют сделать вывод о том, что единоличный тест CDT не является эффективным инструментом для самостоятельной нейропсихологической диагностики, а может быть использован в комбинации с другим нейропсихологическим тестированием, в том числе включающим оценку краткосрочной памяти. [95, 103]. Проведенное нами исследование показало в целом большую чувствительность шкалы MoCA для оценки когнитивных нарушений у пациентов с УКР. Предпочтение применению

шкалы MoCa по сравнению с MMSE у пациентов УКР также отдают ряд других авторов [42, 79].

Выполненное нами исследование показало, что у включенных в исследование пациентов через три года отмечено достоверное при оценке по шкале MMSE улучшение памяти и речи; вместе с этим, было отмечено нарастание выраженности таких нарушений, как дезориентация в пространстве и времени, снижение исполнительных, регуляторных функций и внимания. Учитывая когнитивный профиль пациентов, демонстрирующий значительную представленность моно- и полифункционального амнестического варианта УКР, можно предположить, что положительная, а не отрицательная динамика когнитивных функций через 3 года наблюдения является в том числе результатом проведенной включенным в исследование пациентам когнитивной нейрореабилитации.

#### **4.3. Связь лабораторных показателей с динамикой когнитивных нарушений**

Наряду с образом жизни, значимое влияние на прогрессию когнитивного снижения оказывают и другие факторы. В данной работе мы обратили внимание на взаимосвязь показателей липидного обмена, уровня сахара крови, показателей свертываемости, наличия, а также выраженности анемии и темпа когнитивного снижения. Проведенное нами исследование показало наличие достоверной положительной взаимосвязи умеренной силы между трехлетней динамикой общего балла шкалы MoCA и уровнем эритроцитов крови ( $p = 0.011$ ,  $R=0,396$ ), и между трехлетней динамикой общего балла шкалы MoCA и уровнем гематокрита ( $p = 0.008$ ,  $R=0,412$ ). Достоверной взаимосвязи этих показателей с результатами шкал MMSE и CDT получено не было. Полученная нами ассоциация когнитивного снижения с лабораторными показателями крови пациентов согласуется с данными о связи нейродегенеративных процессов с анемией. Например, исследования, проведенные Faix и соавт., продемонстрировали, что у пациентов с болезнью

Альцгеймера отмечаются пониженные значения лабораторных маркеров, отражающих состояние анемии: снижение общей и средней концентрации гемоглобина, уменьшение объема эритроцитов и увеличение скорости оседания эритроцитов [58]. Кроме того, другие исследования также выявили связь между низким уровнем гемоглобина [53, 148], гематокритом, количеством эритроцитов [154] и повышенным риском развития УКР. Наши данные показывают, что низкие значения гематокрита и общего количества эритроцитов положительно коррелируют с прогрессией когнитивного ухудшения. Мы предполагаем, что данные показатели могут быть включены в панели прогнозирования риска ухудшения симптомов когнитивной дисфункции широкое применение в клинической практике.

Еще одним значимым фактором риска деменции, связанным с показателями крови, является оценка липидного и углеводного обмена [113]. В исследовании Kangi др. [83] было проанализировано более 1000 человек с нормальной когнитивной функцией либо с УКР. Они показали, что повышенный уровень ЛПНП ассоциирован с накоплением бета амилоида, а пониженный уровень ЛПВП связан с повышенной гиперинтенсивностью белого вещества головного мозга. В нашей выборке была получена ассоциация уровней триглицеридов и ЛПОНП при сравнении показателей группы пациентов с когнитивной прогрессией (снижение общего балла MoCA на 3 и более баллов) с остальными пациентами, с прослеженной динамикой без высоких темпов когнитивного снижения. Однако найденная статистическая разница в отличие от показателей анемии являлась слабой и не проявлялась повторно при оценке когнитивного снижения всей выборки пациентов. Также вопреки ожиданиям, в проведенном нами исследовании не было выявлено взаимосвязи между уровнем глюкозы и как с выраженностью когнитивных нарушений при включении пациентов в исследование, так и с их последующей динамикой в течение трехлетнего периода наблюдения. Это может быть связано с особенностями нашей выборки, где более 70% пациентов, страдающих СД2, принимали гипогликемическую терапию на постоянной основе.

Кроме оценки показателей крови в диагностике когнитивных нарушений анализируют содержание патологических белков в спинномозговой жидкости (СМЖ), таких как бета-амилоид и фосфорилированный тау белок [157]. Следует отметить, что целью данной работы была оценка связи генетических, лабораторных и нейровизуализационных показателей с динамикой когнитивных показателей у испытуемых с УКР. Ранее нами было проведено исследование, где оценивалось наличие патологических белков в СМЖ у пациентов с деменцией с помощью классификации А/Т/Н (амилоид, тау-белок, нейродегенерация; amyloid, tau-protein, neurodegeneration) [9]. В данном исследовании испытуемыми были стационарные пациенты с деменцией вне зависимости от ее этиологии. Было получено, что около 75% пациентов соответствуют критериям постановки диагноза БА по оценке патологических белков по классификации А/Т/Н, в то время как менее чем у 5% включенных в исследование пациентов стоял такой клинический диагноз [9]. Полученный процент соотносился с общемировыми данными распространенности БА. Возможно, целесообразно проводить такой же анализ и пациентам с УКР, что не входило в задачу текущей работы, но станет целью дальнейших научных исследований.

#### **4.4. Связь нейровизуализационных данных с динамикой когнитивных нарушений**

Множество работ посвящено исследованию морфологии мозга при когнитивном снижении; наиболее типичными находками являются уменьшение объема головного мозга [124, 158], нарушение функциональных связей [80, 92] и расширение ликворных пространств [49, 102]. Так, было показано, что даже до стадии деменции у пациентов с БА при выполненной нейровизуализации видны признаки атрофии мозга [114, 126]. Полученные нами данные МРТ подтверждают связь атрофии с нейродегенеративными процессами и, как следствие - с когнитивным снижением. Интересно, что наиболее сильная взаимосвязь между результатами МР-исследования и скоростью развития когнитивных нарушений

была получена не для общего балла международных шкал оценки атрофии, и не для показателей объема гиппокампа, а для параметров, характеризующих величину 3 желудочка. Ранее уже были получены данные, выделяющие объем желудочков в качестве прогностического маркера прогрессирования УКР в деменцию [35, 111]. В нашем исследовании, корреляция МР-картины и когнитивного снижения, найденная с помощью аппарата МРТ 1,5Т, оказалась слабой. Возможно, это связано со степенью разрешения томографа. Мы считаем, что необходимы дальнейшее исследование, изучающие данную взаимосвязь, с использованием томографа более высокого разрешения. Так, Chow и др. в своей работе сравнивали эффективность аппаратов МРТ 1,5Т и 3Т в детекции степени атрофии головного мозга, показав целесообразность и большую эффективность использования 3Т МРТ [41].

Для оценки ширины желудочков головного мозга может быть также использована транскраниальная сонография, что потенциально, делает оценку данного биомаркера экономически выгоднее. Так, была показана связь когнитивного снижения при болезни Паркинсона с величиной 3 желудочка, исследование проводилось с помощью транскраниальной сонографии [64]. Необходимо дальнейшее изучение возможностей использования нейровизуализационных данных в качестве прогностического маркера когнитивных нарушений.

#### **4.5. Влияние генетических факторов на динамику когнитивных нарушений**

Ранее нами было проведено исследование влияния биологических факторов на течение УКР и эффективность нейрореабилитации, которое подтвердило важность оценки генетического профиля для прогноза успешности профилактической терапии [162]. Одним из эффективных методов оценки влияния генетических факторов на развитие и течение полиэтиологичных заболеваний является построение моделей ПГР, включающих в себя ряд генетических вариантов (SNP), ассоциированных с развитием патологии. В настоящем исследовании была воссоздана модель ПГР развития деменции на основе модели

ПГР Tosto и др., включающая в себя 21 SNP [140]. Ранее нами была опубликована работа, показывающая ее эффективность при сравнении пациентов с деменцией и здорового контроля [75]. В данном исследовании мы продолжили оценивать вклад ПГР в развитие когнитивного дефицита в лонгитюдном исследовании, а также расширили наш диагностический поиск, включив оценку АПОЕ и модифицируемых факторов риска.

#### 4.5.1. Аполипопротеин Е

Одним из основных генетических предикторов развития когнитивных нарушений является аллель гена АПОЕ, что было показано в крупных исследованиях GWAS [159]. В связи с этим в нашей работе мы также оценивали влияние генетического варианта гена АПОЕ на динамику общего балла шкал MoCa и MMSE. Было получено, что гомозиготное носительство АПОЕ  $\epsilon 4/\epsilon 4$  – сильный независимый фактор когнитивного снижения у испытуемых с УКР. Отметим, что наличие гомозиготного носительства гена АПОЕ было связано как с выраженностью когнитивного снижения, так и с его прогрессией. Данные результаты были получены несмотря на то, что в нашей выборке данный генетический вариант встречается только у 3 человек из 146. Полученные нами результаты соотносятся с данными общемировой статистики, где мутация АПОЕ  $\epsilon 4/\epsilon 4$  встречается в популяции реже, чем в 2% случаев [69]. Учитывая сильную взаимосвязь между гомозиготным носительством АПОЕ  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , выраженностью и скоростью прогрессии когнитивных нарушений, возможно, следует оценивать таких пациентов как имеющих отдельное, независимое, генетически терминированное заболевание. Сходная точка зрения была высказана и другими исследователями [62].

В научной литературе имеются данные, свидетельствующие об увеличении скорости когнитивного снижения и повышенном риске перехода в деменцию у лиц с гетерозиготным вариантом аллеля АПОЕ [99], чего не наблюдалось в настоящем

исследовании. Возможно, это связано с особенностями нашей выборки, которые подробнее обсуждены в разделе 4.6.

#### 4.5.2. Полигенный риск

Оценка полигенного риска показала взаимосвязь нарастания выраженности когнитивных нарушений в течение трехлетнего периода наблюдения (оценка по шкале MoCA) и трех SNP: rs1476679 ( $p=0,050$ ), rs983392 ( $p=0,034$ ), rs17125944 ( $p=0,026$ ), но не в отношении квартилей ПГР. Оценка ПГР как фактора риска развития когнитивных нарушений проводилась и другими исследователями. Так, Jung-MinPyun и др. получили ассоциацию прогрессирования МКС в деменцию при оценке ПГР, однако их модель ПГР оценивала 426 генов и продолжительность наблюдения составляла 5 лет [122].

Мы считаем, что изучаемая группа пациентов наблюдалась в Клинике памяти, была осведомлена об индивидуальных факторах риска и проинформирована о профилактике когнитивного снижения. Также они получали актуальное немедикаментозное лечение в виде нейрокогнитивных тренингов и лечебной физкультуры. Это могло замедлять проявление симптомов когнитивной дисфункции и выбранные нами трехлетний интервал может быть недостаточным для проявления статистически достоверного различия когнитивного снижения как для ПГР, так и у генотипов АПОЕ, отличных от гомозиготного  $\epsilon 4/\epsilon 4$ . Ряд исследователей также подчеркивают, что образ жизни влияет на риск развития деменции, независимо от варианта АПОЕ [81] и ПГР [99]. Отдельно отметим, что ввиду более частого выбывания испытуемых с низкими показателями изначальной шкалы MoCA, в нашем исследовании могли реже учитываться лица с наиболее отрицательной динамикой.

#### **4.6. Особенности выборки и проведения проспективного исследования**

В настоящем исследовании мы прослеживали трехлетнюю динамику когнитивных нарушений у пациентов с УКР, амбулаторно обратившихся с субъективным когнитивным снижением. За этот период наблюдения 57% испытуемых выбыло из исследования. Согласно нашим результатам, пациенты с изначально более низким общим баллом МоСА реже приходили на повторную оценку через три года. Таким образом, из исследования чаще выбывали пациенты с более сильным когнитивным снижением, что могло также зависить баллы по шкале МОСА и является ограничением нашего исследования.

Нельзя исключить, что часть пациентов, которые не ответили на телефонный звонок, возможно, не могли этого сделать ввиду проблем со здоровьем, как физическим, так и когнитивным. Сложности использования технических устройств является одним из симптомов когнитивного снижения. И, хотя на момент включения в исследование пациенты выражали активное согласие на участие и не предъявляли жалобы на проблемы использования функции современных коммуникационных устройств, вышеупомянутые трудности могли возникнуть в ходе прогрессирования когнитивной дисфункции.

Исследуемые пациенты обращались в Клинику памяти амбулаторно. Пациенты с более высокими показателями шкалы МоСА на момент включения в исследование чаще приходили на повторный прием, в то время как пациенты с более низкими значениями ввиду своего состояния выбывали из исследования чаще ( $p=0,002$ ). Поэтому при оценке связи с динамикой когнитивного снижения отсутствие результатов у некоторых показателей в нашем исследовании могут быть связаны с этим фактом.

#### **4.7. Дальнейшие перспективы**

Хотелось бы подчеркнуть важность проведения лонгитюдных исследований при оценке эффективности различных маркеров когнитивного снижения для

прогнозирования развития деменции и оценки темпов когнитивного снижения. Ранее другими авторами была показана оценка степени перехода УКР в деменцию в зависимости от показателей ПГР [122]. Мы считаем, что необходимо больше исследований, оценивающих не только факт прогрессирования в деменцию, но и детального анализа динамики когнитивных показателей. Наша работа показывает, что трехлетний интервал может быть недостаточен для оценки когнитивной динамики среди лиц, заботящихся о своем здоровье, регулярно получающих медицинскую помощь и врачебные рекомендации. Поиск репрезентативной выборки остается трудной задачей для проспективных исследований когнитивной сферы, где необходима комплаентность и вовлеченность испытуемых.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги изучения влияния различных факторов на скорость прогрессирования УКР в нашем исследовании, можно сделать вывод, что генетические, социодемографические факторы, а также лабораторные и нейровизуализационные данные оказывают как протективное, так и негативное влияние на когнитивные нарушения у лиц с УКР.

В нашем исследовании была показана значимая ассоциация темпов когнитивного снижения с возрастом пациентов, а также с носительством гомозиготного варианта АПОЕ  $\epsilon 4$ , МРТ показателем ширины 3 желудочка, параметрами оценки оксигенации организма и выраженностью гиперхолестеринемии. Однако использование выбранной нами модели ПГР на данных сроках не предсказало прогрессирование клинической картины когнитивного снижения. Это может быть связано с недостаточной продолжительностью сроков исследования, а также особенностями нашей выборки (объем выборки, выбывание пациентов с изначально низким баллом МоСа, оказываемая профилактика и терапия). Кроме того, не только генетические факторы, такие как АПОЕ и ПГР, могут обладать прогностической способностью к оценке динамики снижения когнитивной функции. Такими факторами могут служить показатели крови, связанные с оксигенацией организма и нейровизуализационные данные.

Таким образом, для получения модели, эффективно предсказывающей прогрессирование когнитивного дефицита необходимо продолжение изучения влияния генетического профиля на динамику когнитивных нарушений за более длительный срок наблюдения, а также включение в модель модифицирующих факторов наряду с генетическими рисками.

## ВЫВОДЫ

1. Гомозиготное носительство АПОЕ  $\epsilon 4/\epsilon 4$  ассоциируется с выраженностью когнитивных нарушений и ускорением прогрессии когнитивных расстройств.

2. В российской популяции пациентов с УКР получена взаимосвязь между скоростью развития когнитивного снижения и отдельными однонуклеотидными заменами, но не квартилями полигенного риска.

3. Когнитивное снижение у пациентов с УКР ассоциируется с возрастом, со снижением уровня гематокрита и общего количества эритроцитов, с выраженностью нарушений липидного обмена, а также с расширением третьего желудочка (согласно результатам нейровизуализации).

4. Пациенты, которые выбыли из трехлетнего наблюдения, отличались большей выраженностью когнитивных нарушений; возможно, одной из причин прекращения участия в исследовании было нарастание выраженности когнитивных расстройств.

5. Отсутствие существенного нарастания когнитивных нарушений в период трехлетнего наблюдения у большей части завершивших исследование пациентов могло быть связано с тем, что значительная часть пациентов имела полифункциональный амнестический тип УКР; также пациентам проводилась когнитивная нейрореабилитация и другие методы нелекарственной терапии когнитивных нарушений.

6. Потенциальными маркерами когнитивного снижения в российской популяции пациентов с УКР являются гомозиготное носительство АПОЕ  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , возраст пациентов, отсутствие занятий интеллектуальным трудом, наличие атрофии согласно результатам нейровизуализации.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АПОЕ – аполипопротеин E
- АТФ – аденозинтрифосфат
- БА – болезнь Альцгеймера
- БРА – блокаторы рецептора ангиотензина 2
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ДТЛ – болезнь диффузных телец Леви
- ИЛ – интерлейкин
- ЛВД – лобно-височная дегенерация
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
- МКБ – международная классификация болезней
- ПАФ – популяционная атрибутивная фракция
- ПГР – полигенный риск
- СД2 – сахарный диабет 2 типа
- СМЖ – спинномозговая жидкость
- УКР – умеренное когнитивное расстройство
- ЧМТ – черепно-мозговая травма
- АМРА –  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
- APP – белок предшественник бета-амилоида (amyloid-beta precursor protein)
- A/T/N – амилоид, тау-белок, нейродегенерация (amyloid, tau-protein, neurodegeneration)
- BDNF – нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor)
- CDT – тест рисования часов (clock drawing test)
- CDR – Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale)

DSM-5 – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition)

GCA – шкала глобальной кортикальной атрофии

GWAS – полногеномный поиск ассоциаций

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)

МТА – шкала атрофии медиальных отделов височной доли

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса (Mini mental State Examination)

MoCA – Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment)

NMDA – N-метил-D-аспарат (N-methyl-D-aspartate receptor)

PI3K – фосфоинозитид-3-киназа (phosphoinositide-3-kinase)

SNP – однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Деменция: офиц. сайт – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (дата обращения: 10.10.2024).
2. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточная масса тела. : офиц. сайт – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 10.10.2024).
3. Всемирная организация здравоохранения. Global action plan on the public health response to dementia 2017 – 2025: офиц. сайт – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025> (дата обращения: 10.10.2024).
4. Всемирная организация здравоохранения Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines: офиц. сайт – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/risk-reduction-of-cognitive-decline-and-dementia> (дата обращения: 10.10.2024).
5. Всемирная организация здравоохранения. Towards a dementia plan: a WHO guide – 2025: офиц. сайт – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514132> (дата обращения: 10.10.2024).
6. Всемирная организация здравоохранения. WHO-FIC Foundation. Mild neurocognitive disorder. URL: <https://icd.who.int/dev11/f/en#!/http%3A%2F%2Ficd.who.int%2Ficd%2Fentity%2F195531803> (дата обращения: 10.10.2024).
7. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А.М. Ерина, О.П. Ротарь, В.Н. Солнцев, [и др.] // Кардиология – 2019. – Том 59. – № 6. – С. 5–11.
8. Захаров, В.В. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений. / В.В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – 2009. – Том 1. – № 2. – С. 14-18.

9. Применение современных классификационных систем для комплексной диагностики болезни Альцгеймера / Я.А. Зоркина, И.О. Морозова, О.В. Абрамова, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2024. – Том 124. – № 1. – С. 121-127.

10. Коберская, Н.Н. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты умеренных когнитивных нарушений амнестического типа / Н.Н. Коберская // Медицинский совет. Россия, Москва: Общество с ограниченной ответственностью «ГРУППАРЕМЕДИУМ», 2015. № 5. С. 40–45.

11. Левин, О.С. Депрессия и когнитивное снижение у пожилых: причины и следствия / О.С. Левин, Е.Е. Васенина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2019. – Том 119. – № 7. – С. 87-94.

12. Левин, О. С. Концепция переходного когнитивного синдрома в структуре когнитивных нарушений у пожилых лиц: подходы к диагностике и лечению / О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова // Современная терапия в психиатрии и неврологии – 2022. – №1-2. – С. 25-33.

13. Иммунологические варианты мягкого когнитивного снижения амнестического типа / И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, Н.А. Хайлов, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2020. – Том 120. – № 10. – С. 60-68.

14. Особенности нейропсихологических показателей у пациентов с умеренным когнитивным расстройством / И.О. Морозова, А.И. Зельцер, В. М. Ушакова, [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. — 2024. – Том 20. – № 40. – С. 11–17.

15. Нейрокогнитивная реабилитация: руководство / Г.П. Костюк, С.И. Гаврилова, М.В. Курмышев, [и др.]; под общ. ред. проф. Г.П. Костюка. – М.: «КДУ»; «Добросвет», 2023. – 280 с. – ISBN 978-5-7913-1360-7. – Текст : непосредственный.

16. Преображенская, И. С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: клинические проявления, этиология, патогенез, подходы к лечению / И.С.

Преображенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Том 5. – № 1. – С. 59–63.

17. Профилактика когнитивного снижения в позднем онтогенезе: программы «Клиника памяти» и «Когнитивная стимулирующая терапия» / И.Ф. Рощина, М.В. Калантарова, А.А. Шведовская, [и др.] // Клиническая и специальная психология. – 2022. – Том 11. – № 3. – С. 44–70.

18. Саприна, Т.В. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста – решенные и нерешенные вопросы / Т.В. Саприна, Н.М. Файзулина // Сахарный диабет. – 2016. – Том 19. – № 4. – С. 322-330.

19. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации / М.А. Чердак, Э.А. Мхитарян, Н.В. Шарашкина, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2024. – Том 124. – № 4-2. – С. 5-11.

20. Яхно, Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2005. – Том 11. – № 1. – С. 4-12.

21. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): updated norms and psychometric insights into adaptive testing from healthy individuals in Northern Italy / E.N. Aiello, C. Gramegna, A. Esposito, [et al.] // Aging Clinical and Experimental research. – 2022. – Vol. 35. – № 11. – P. 2857-2859.

22. Exercise and dementia prevention / J. Alty, M. Farrow, K. Lawler // Practical Neurology. – 2020. – Vol. 20. – № 3. – P. 234-240.

23. Anderson, N.D. State of the science on mild cognitive impairment (MCI) / N.D. Anderson // CNS Spectrums. – 2019. – Vol. 24. – № 1. – P. 78-87.

24. Alzheimer's Disease: An Updated Overview of Its Genetics / J. Andrade-Guerrero, A. Santiago-Balmaseda, P. Jeronimo-Aguilar, [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 4. – P. 3754.

25. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums / S.E. Arnold, Z. Arvanitakis, S.L. Macauley-Rambach, [et al.] // Nature Reviews Neurology. – 2018. – Vol. 14. – № 3. – P. 168-181.

26. Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review / K.I. Avgerinos, G. Kalaitzidis, A. Malli, [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2018. – Vol. 265. – № 7. – P. 1497-1510.

27. Treatment for depression comorbid with dementia / N. Baruch, J. Burgess, M. Pillai, C.L. Allan, [et al.] // *Evidence Based Mental Health*. – 2019. – Vol. 22. – № 4. – P. 167-171.

28. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias / C. Bellenguez, F. Küçükali, I.E. Jansen, [et al.] // *Nature Genetics*. – 2022. – Vol. 54. – № 4. – P. 412-436.

29. Bennett, S. Depression and dementia: Cause, consequence or coincidence? / S. Bennett, A.J. Thomas // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 79. – № 2. – P. 184-190.

30. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review / G.J. Biessels, S. Staekenborg, E. Brunner, [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2006. – Vol. 5. – № 1. – P. 64-74.

31. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI / K.M. Broadhouse, M.F. Singh, C. Suo, [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. – 2020. – Vol. 25. – P. 102182.

32. Physical Exercise and Serum BDNF Levels: Accounting for the Val66Met Polymorphism in Older Adults / O. Bugge Kambestad, K. Sirevåg, J. Mrdalj, [et al.] // *Cognitive and Behavioral Neurology*. – 2023.

33. Butterfield, D.A. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease / D.A. Butterfield, B. Halliwell // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2019. – Vol. 20. – № 3. – P. 148-160.

34. Differential Patterns of Domain-Specific Cognitive Complaints and Awareness Across the Alzheimer's Disease Spectrum / F. Cacciamani, V. Godefroy, S.M. Brambati, [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14.

35. Ventricular volume and dementia progression in the Cardiovascular Health Study / O.T. Carmichael, L.H. Kuller, O.L. Lopez, [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2007. – Vol. 28. – № 3. – P. 389-397.

36. Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought / C.D. Chapman, H.B. Schiöth, C.A. Grillo, [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 136. – P. 196-201.

37. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia / S. Chatterjee, S.A.E. Peters, M. Woodward, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39. – № 2. – P. 300-307.

38. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease / C. Cheignon, M. Tomas, D. Bonnefont-Rousselot, [et al.] // *Redox Biology*. – 2018. – Vol. 14. – P. 450-464.

39. Chen, Z. Oxidative stress in Alzheimer's disease / Z. Chen, C. Zhong // *Neuroscience Bulletin*. – 2014. – Vol. 30. – № 2. – P. 271-281.

40. Blood pressure variability and cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies / T. Chiu, J. Yeh, C. Huang, [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2021. – Vol. 23. – № 8. – P. 1463-1482.

41. Comparing 3T and 1.5T MRI for Mapping Hippocampal Atrophy in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative / N. Chow, K.S. Hwang, S. Hurtz, [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2015. – Vol. 36. – № 4. – P. 653-660.

42. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis / N. Ciesielska, R. Sokołowski, E. Mazur, [et al.] // *Psychiatria Polska*. – 2016. – Vol. 50. – № 5. – P. 1039-1052.

43. Coca, A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents / A. Coca // *Current Medical Research and Opinion*. – 2013. – Vol. 29. – № 9. – P. 1045-1054.

44. Colbourne, L. Brain-penetrant calcium channel blockers are associated with a reduced incidence of neuropsychiatric disorders / L. Colbourne, P.J. Harrison // *Molecular Psychiatry*. – 2022. – Vol. 27. – № 9. – P. 3904-3912.

45. Modifiable Predictors of Dementia in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Cooper, A. Sommerlad, C.G. Lyketsos, [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 172. – № 4. – P. 323-334.

46. Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families / E.H. Corder, A.M. Saunders, W.J. Strittmatter, [et al.] // *Science*. – 1993. – Vol. 261. – № 5123. – P. 921-923.

47. Daugherty, A.M. Hypertension-related risk for dementia: A summary review with future directions / A.M. Daugherty // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. – 2021. – Vol. 116. – P. 82-89.

48. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease / A. De la Rosa, G. Olaso-Gonzalez, C. Arc-Chagnaud, [et al.] // *Journal of Sport and Health Science*. – 2020. – Vol. 9. – № 5. – P. 394-404.

49. Brain ventricles, CSF and cognition: a narrative review / M.L. de Mélo Silva Júnior, P.R.B. Diniz, M.V. de Souza Vilanova, [et al.] // *Psychogeriatrics*. – 2022. – Vol. 22. – № 4. – P. 544-552.

50. DeLoach, T. Diuretics: A possible keystone in upholding cognitive health / T. DeLoach, J. Beall // *Mental Health Clinician*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 33-40.

51. Physical Activity and Exercise in Mild Cognitive Impairment and Dementia: An Umbrella Review of Intervention and Observational Studies / J. Demurtas, D. Schoene, G. Torbahn, [et al.] // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2020. – Vol. 21. – № 10. – P. 1415-1422.e6.

52. Antihypertensive Medication Classes and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / M.G.H.E. den Brok, J.W. van Dalen, H. Abdulrahman, [et al.] // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2021. – Vol. 22. – № 7. – P. 1386-1395.e15.

53. Association of Red Blood Cell Indices with Mild Cognitive Impairment in Chinese Elderly Individuals: A Matched Case-control Study / Y. Du, M. Jin, Q. Liu, [et al.] // *Current Alzheimer Research*. – 2021. – Vol. 17. – № 13. – P. 1161-1166.

54. Durazzo, T.C. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: A review of potential mechanisms / T.C. Durazzo, N. Mattsson, M.W. Weiner // *Alzheimer's & Dementia*. – 2014. – Vol. 10. – № 3S.

55. Cigarette smoking is associated with amplified age-related volume loss in subcortical brain regions / T.C. Durazzo, D.J. Meyerhoff, K.K. Yoder, [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2017. – Vol. 177. – P. 228-236.

56. Erdine, S. Compliance with the treatment of hypertension: the potential of combination therapy. / S. Erdine // *Journal of clinical hypertension (Greenwich)*. – 2010. – Vol. 12. – № 1. – P. 40-6.

57. Gene-Wide Analysis Detects Two New Susceptibility Genes for Alzheimer's Disease / V. Escott-Price, C. Bellenguez, L.-S. Wang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – № 6. – P. e94661.

58. An anemia of Alzheimer's disease / N.G. Faux, A. Rembach, J. Wiley, [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19. – № 11. – P. 1227-1234.

59. Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: The Role of Leptin / J.A. Flores-Cordero, A. Pérez-Pérez, C. Jiménez-Cortegana, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 9. – P. 5202.

60. Folstein, M.F. "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.

61. Ford, A.H. Management of Depression in Patients with Dementia: Is Pharmacological Treatment Justified? / A.H. Ford, O.P. Almeida // *Drugs & Aging*. – 2017. – Vol. 34. – № 2. – P. 89-95.

62. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease / J. Fortea, J. Pegueroles, D. Alcolea, [et al.] // *Nature Medicine*. – 2024. – Vol. 30. – № 5. – P. 1284-1291.

63. Fujishima, M. Hypertension and Dementia / M. Fujishima, T. Tsuchihashi // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 1999. – Vol. 21. – № 5-6. – P. 927-935.

64. Third ventricular width by transcranial sonography is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease / H. Gao, Y. Qu, S. Chen, [et al.] // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2024. – Vol. 30. – № 2.
65. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential / L. Gao, Y. Zhang, K. Sterling, [et al.] // *Translational Neurodegeneration*. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 4.
66. Grande, G. Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale / G. Grande, C. Qiu, L. Fratiglioni // *Ageing Research Reviews*. – 2020. – Vol. 64. – P. 101045.
67. The EIMB Hydrogel Microarray Technology: Thirty Years Later. / D.A. Gryadunov, B.L. Shaskolskiy, T. V Nasedkina, [et al.] // *Acta naturae*. – 2018. – Vol. 10. – № 4. – P. 4-18.
68. Hallschmid, M. Intranasal Insulin for Alzheimer's Disease / M. Hallschmid // *CNS Drugs*. – 2021. – Vol. 35. – № 1. – P. 21-37.
69. APOE  $\epsilon$ 4 Allele Distribution and Association With Scores of Subjective Cognitive Decline Questionnaire 9 in a Large Chinese Memory Clinic Cohort / L. Hao, J. Jia, Y. Xing, [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16.
70. Hayes, B. Overview of Statistical Methods for Genome-Wide Association Studies (GWAS) / B. Hayes. – 2013. – P. 149-169.
71. Brain oxidative stress and cognitive function in older adults with diabetes and pre-diabetes who are at risk for dementia / C.M. Hoyos, Stephen Colagiuri, A. Turner, [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2022. – Vol. 184. – P. 109178.
72. Sleep, physical activity, sedentary behavior, and risk of incident dementia: a prospective cohort study of 431,924 UK Biobank participants / S.-Y. Huang, Y.-Z. Li, Y.-R. Zhang, [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2022. – Vol. 27. – № 10. – P. 4343-4354.
73. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis / X. Huang, X. Zhao, B. Li, [et al.] // *Journal of Sport and Health Science*. – 2022. – Vol. 11. – № 2. – P. 212-223.

74. Differential Signaling Mediated by ApoE2, ApoE3, and ApoE4 in Human Neurons Parallels Alzheimer's Disease Risk / Y.-W.A. Huang, B. Zhou, A.M. Nabet, [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2019. – Vol. 39. – № 37. – P. 7408-7427.

75. Evaluation of the Polygenic Risk Score for Alzheimer's Disease in Russian Patients with Dementia Using a Low-Density Hydrogel Oligonucleotide Microarray / A. Ikonnikova, A. Morozova, O. Antonova, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 19. – P. 14765.

76. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease / Y. Inoue, F. Shue, G. Bu, [et al.] // *Molecular Neurodegeneration*. – 2023. – Vol. 18. – № 1. – P. 46.

77. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies / P. Iso-Markku, U.M. Kujala, K. Knittle, [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. – 2022. – Vol. 56. – № 12. – P. 701-709.

78. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study / L. Jia, Y. Du, L. Chu, [et al.] // *The Lancet Public Health*. – 2020. – Vol. 5. – № 12. – P. e661-e671.

79. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study / X. Jia, Z. Wang, F. Huang, [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 485.

80. Hippocampus-based static functional connectivity mapping within white matter in mild cognitive impairment / Y. Jiang, P. Wang, J. Wen, [et al.] // *Brain Structure and Function*. – 2022. – Vol. 227. – № 7. – P. 2285-2297.

81. Association of APOE  $\epsilon$ 4 genotype and lifestyle with cognitive function among Chinese adults aged 80 years and older: A cross-sectional study / X. Jin, W. He, Y. Zhang, [et al.] // *PLOS Medicine*. – 2021. – Vol. 18. – № 6. – P. e1003597.

82. Kamboh, M.I. Genomics and Functional Genomics of Alzheimer's Disease / M.I. Kamboh // *Neurotherapeutics*. – 2022. – Vol. 19. – № 1. – P. 152-172.

83. Distinct effects of cholesterol profile components on amyloid and vascular burdens / S.H. Kang, H. Yoo, B.K. Cheon, [et al.] // *Alzheimer's Research & Therapy*. – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. 197.

84. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches / D. Kellar, S. Craft // *The Lancet Neurology*. – 2020. – Vol. 19. – № 9. – P. 758-766.

85. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. / M.A.B. Khan, M.J. Hashim, J.K. King, [et al.] // *Journal of epidemiology and global health*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 107-111.

86. Kivipelto, M. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease / M. Kivipelto, F. Mangialasche, T. Ngandu // *Nature Reviews Neurology*. – 2018. – Vol. 14. – № 11. – P. 653-666.

87. Socioeconomic Deprivation, Genetic Risk, and Incident Dementia / M. Klee, A.K. Leist, M. Veldsman, [et al.] // *American Journal of Preventive Medicine*. – 2023. – Vol. 64. – № 5. – P. 621-630.

88. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: Which factor matters most? A systematic review / R.P. Kloppenborg, E. van den Berg, L.J. Kappelle, [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2008. – Vol. 585. – № 1. – P. 97-108.

89. Kuo, C.-Y. Association of Late Life Depression, (Non-) Modifiable Risk and Protective Factors with Dementia and Alzheimer's Disease: Literature Review on Current Evidences, Preventive Interventions and Possible Future Trends in Prevention and Treatment of Dementia / C.-Y. Kuo, I. Stachiv, T. Nikolai // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17. – № 20. – P. 7475.

90. Lambert, S.A. Towards clinical utility of polygenic risk scores / S.A. Lambert, G. Abraham, M. Inouye // *Human Molecular Genetics*. – 2019. – Vol. 28. – № R2. – P. R133-R142.

91. Expression and secretion of apoE isoforms in astrocytes and microglia during inflammation / M.F. Lanfranco, J. Sepulveda, G. Kopetsky, [et al.] // *Glia*. – 2021. – Vol. 69. – № 6. – P. 1478-1493.

92. Lee, D. Altered functional connectivity of the default mode and dorsal attention network in subjective cognitive decline / D. Lee, J.Y. Park, W.J. Kim // *Journal of Psychiatric Research*. – 2023. – Vol. 159. – P. 165-171.

93. Identification of diagnostic genes for both Alzheimer's disease and Metabolic syndrome by the machine learning algorithm / J. Li, Y. Zhang, T. Lu, [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13.

94. Associations of socioeconomic status and healthy lifestyle with incident early-onset and late-onset dementia: a prospective cohort study / R. Li, R. Li, J. Xie, [et al.] // *The Lancet Healthy Longevity*. – 2023. – Vol. 4. – № 12. – P. e693-e702.

95. The role of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its memory tasks for detecting mild cognitive impairment / X. Li, S. Jia, Z. Zhou, [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2018. – Vol. 39. – № 6. – P. 1029-1034.

96. Contributions of chronic tobacco smoking to HIV-associated brain atrophy and cognitive deficits / H.-J. Liang, T. Ernst, E. Cunningham, [et al.] // *AIDS*. – 2022. – Vol. 36. – № 4. – P. 513-524.

97. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission / G. Livingston, J. Huntley, K.Y. Liu [et al.] // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 404. – № 10452. – P. 572-628.

98. Dementia prevention, intervention, and care / G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta, [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – № 10113. – P. 2673-2734.

99. Association of Lifestyle and Genetic Risk With Incidence of Dementia / I. Lourida, E. Hannon, T.J. Littlejohns, [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322. – № 5. – P. 430.

100. Hypertension & dementia: Pathophysiology & potential utility of antihypertensives in reducing disease burden / M. Lyon, J.L. Fullerton, S. Kennedy, [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2024. – Vol. 253. – P. 108575.

101. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration / B. Mahalakshmi, N. Maurya, S.-D. Lee, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 16. – P. 5895.

102. Longitudinal whole-brain atrophy and ventricular enlargement in nondemented Parkinson's disease / E. Mak, L. Su, G.B. Williams [et al.] // *Neurobiology of Aging*. – 2017. – Vol. 55. – P. 78-90.

103. Malek-Ahmadi, M. Meta-analysis of Montreal cognitive assessment diagnostic accuracy in amnesic mild cognitive impairment / M. Malek-Ahmadi, N. Nikkhahmanesh // *Frontiers in Psychology*. – 2024. – Vol. 15.

104. Martell Claros, N. Importance of adherence in the management of hypertension / N. Martell Claros // *Hipertensión y Riesgo Vascular*. – 2023. – Vol. 40. – № 1. – P. 34-39.

105. Alzheimer's Disease: A Journey from Amyloid Peptides and Oxidative Stress, to Biomarker Technologies and Disease Prevention Strategies—Gains from AIBL and DIAN Cohort Studies / R.N. Martins, V. Villemagne, H.R. Sohrabi, [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2018. – Vol. 62. – № 3. – P. 965-992.

106. Effects of Exercise Alone or Combined With Cognitive Training and Vitamin D Supplementation to Improve Cognition in Adults With Mild Cognitive Impairment / M. Montero-Odasso, G. Zou, M. Speechley, [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2023. – Vol. 6. – № 7. – P. e2324465.

107. Dynamics of Cognitive Impairment in MCI Patients over a Three-Year Period: The Informative Role of Blood Biomarkers, Neuroimaging, and Genetic Factors / I. Morozova, Y. Zorkina, A. Berdalin, [et al.] // *Diagnostics*. – 2024. – Vol. 14. – № 17. – P. 1883.

108. Morris, J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR) / J.C. Morris // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43. – № 11. – P. 2412.

109. Nagai, M. Hypertension and Dementia / M. Nagai, S. Hoshide, K. Kario // *American Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol. 23. – № 2. – P. 116-124. DOI: 10.1038/ajh.2009.212.

110. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian, [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53. – № 4. – P. 695-699.

111. Predicting Mental Decline Rates in Mild Cognitive Impairment From Baseline MRI Volumetric Data / X. V. Nguyen, S. Candemir, B.S. Erdal, [et al.] // *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. – 2021. – Vol. 35. – № 1. – P. 1-7.

112. Nikolac Perkovic, M. Genetic Markers of Alzheimer's Disease / M. Nikolac Perkovic, N. Pivac. – 2019. – P. 27-52.

113. Nordestgaard, L.T. Shared Risk Factors between Dementia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease / L.T. Nordestgaard, M. Christoffersen, R. Frikke-Schmidt // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 17. – P. 9777.

114. Association between midlife dementia risk factors and longitudinal brain atrophy: the PREVENT-Dementia study / J.T. O'Brien, M.J. Firbank, K. Ritchie, [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91. – № 2. – P. 158-161.

115. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. / E. Oliveros, H. Patel, S. Kyung, [et al.] // *Clinical cardiology*. – 2020. – Vol. 43. – № 2. – P. 99-107.

116. Pedditizi, E. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / E. Pedditizi, R. Peters, N. Beckett // *Age and Ageing*. – 2016. – Vol. 45. – № 1. – P. 14-21.

117. The Efficacy of Cognitive Training for Elderly Chinese Individuals with Mild Cognitive Impairment / Z. Peng, H. Jiang, X. Wang, [et al.] // *BioMed Research International*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1-10.

118. Cognitive Impairment in Older Adults / N. Pérez Palmer, B. Trejo Ortega, P. Joshi // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2022. – Vol. 45. – № 4. – P. 639-661.

119. Mild cognitive impairment: a concept in evolution / R.C. Petersen, B. Caracciolo, C. Brayne, [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 275. – № 3. – P. 214-228.

120. Petersen, R.C. Mild Cognitive Impairment / R.C. Petersen // *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. – 2016. – Vol. 22. – № 2, Dementia. – P. 404-418.

121. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology / R.C. Petersen, O. Lopez, M.J. Armstrong, [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90. – № 3. – P. 126-135.

122. Predictability of polygenic risk score for progression to dementia and its interaction with APOE  $\epsilon$ 4 in mild cognitive impairment / J.-M. Pyun, Y.H. Park, K.-J. Lee, [et al.] // *Translational Neurodegeneration*. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 32.

123. Research progress on cognitive impairment and the expression of serum inflammatory markers in patients with white matter hyperintensities: a narrative review / S. Qiao, H. Li, F. Guo, [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 421-421.

124. MRI measurements of brain hippocampus volume in relation to mild cognitive impairment and Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis / G. Rao, H. Gao, X. Wang, [et al.] // *Medicine*. – 2023. – Vol. 102. – № 36. – P. e34997.

125. Absolute 10-year risk of dementia by age, sex and APOE genotype: a population-based cohort study / K.L. Rasmussen, A. Tybjærg-Hansen, B.G. Nordestgaard, [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. – 2018. – Vol. 190. – № 35. – P. E1033-E1041.

126. Improved multimodal prediction of progression from MCI to Alzheimer's disease combining genetics with quantitative brain MRI and cognitive measures / E.T. Reas, A. Shadrin, O. Frei, [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2023. – Vol. 19. – № 11. – P. 5151-5158.

127. Reaven, G.M. THE INSULIN RESISTANCE SYNDROME: Definition and Dietary Approaches to Treatment / G.M. Reaven // *Annual Review of Nutrition*. – 2005. – Vol. 25. – № 1. – P. 391-406.

128. Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type / B. Reisberg, S.H. Ferris, M.J. de Leon, [et al.] // *Drug Development Research*. – 1988. – Vol. 15. – № 2-3. – P. 101-114.

129. Hypertension and dementia / A.-S. Rigaud, O. Hanon, M.-L. Seux, [et al.] // *Current Hypertension Reports*. – 2001. – Vol. 3. – № 6. – P. 454-457.
130. Saprina, T.V. Diabetes type 2 diabetes in the elderly – solved and unsolved questions / T.V. Saprina, N.M. Fajzulina // *Diabetes mellitus*. – 2016. – Vol. 19. – № 4. – P. 322-330.
131. The Role of Obesity and Diabetes in Dementia / A. Selman, S. Burns, A.P. Reddy, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 16. – P. 9267.
132. Serrano-Pozo, A. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches / A. Serrano-Pozo, S. Das, B.T. Hyman // *The Lancet Neurology*. – 2021. – Vol. 20. – № 1. – P. 68-80.
133. APOE genotypes modify the obesity paradox in dementia / M. Shinohara, G. Ghenni, J. Hitomi, [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2023. – Vol. 94. – № 9. – P. 670-680.
134. Snaith, R.P. The hospital anxiety and depression scale. / R.P. Snaith, A.S. Zigmond // *BMJ*. – 1986. – Vol. 292. – № 6516. – P. 344-344.
135. Mild Neurocognitive Disorder / G.B. Stokin, J. Krell-Roesch, R.C. Petersen, [et al.] // *Harvard Review of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 23. – № 5. – P. 368-376.
136. Benefits and limitations of genome-wide association studies / V. Tam, N. Patel, M. Turcotte, [et al.] // *Nature Reviews Genetics*. – 2019. – Vol. 20. – № 8. – P. 467-484.
137. Integrated transcriptome and metabolome analysis to investigate the mechanism of intranasal insulin treatment in a rat model of vascular dementia / L. Tang, Y. Wang, X. Gong, [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 14.
138. Tangalos, E.G. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics / E.G. Tangalos, R.C. Petersen // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2018. – Vol. 34. – № 4. – P. 563-589. DOI: 10.1016/j.cger.2018.06.005.
139. Depression as a Prodromal Symptom of Neurodegenerative Diseases / A. Tateno, T. Nogami, T. Sakayori, [et al.] // *Journal of Nippon Medical School*. – 2023. – Vol. 90. – № 2. – P. JNMS.2023\_90-216.

140. Polygenic risk scores in familial Alzheimer disease / G. Tosto, T.D. Bird, D. Tsuang, [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – № 12. – P. 1180-1186.
141. Blood-brain barrier damage in vascular dementia / M. Ueno, Y. Chiba, K. Matsumoto, [et al.] // *Neuropathology*. – 2016. – Vol. 36. – № 2. – P. 115-124.
142. Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-d-aspartate receptor and phosphatidyl-inositol-3-kinase-dependent manner / L.P. Van Der Heide, A. Kamal, A. Artola, [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 2005. – Vol. 94. – № 4. – P. 1158-1166.
143. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study / S.J. van der Lee, F.J. Wolters, M.K. Ikram, [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17. – № 5. – P. 434-444.
144. Confounders of excessive brain volume loss in schizophrenia / N.E. Van Haren, W. Cahn, H.E. Hulshoff Pol, [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2013. – Vol. 37. – № 10. – P. 2418-2423.
145. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia / K.A. Walker, A.R. Sharrett, A. Wu, [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322. – № 6. – P. 535.
146. Wang, C.S. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders / C.S. Wang, E.T. Kavalali, L.M. Monteggia // *Cell*. – 2022. – Vol. 185. – № 1. – P. 62-76.
147. Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: systematic review and network meta-analysis / J.A. Watt, Z. Goodarzi, A.A. Veroniki, [et al.] // *BMJ*. – 2021. – P. n532.
148. Hemoglobin and anemia in relation to dementia risk and accompanying changes on brain MRI / F.J. Wolters, H.I. Zonneveld, S. Licher, [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 93. – № 9.
149. Pathophysiological Links Between Obesity and Dementia / D.E. Wong Zhang, V. Tran, A. Vinh, [et al.] // *NeuroMolecular Medicine*. – 2023. – Vol. 25. – № 4. – P. 451-456.

150. Xiao, L. Inflammation in Hypertension / L. Xiao, D.G. Harrison // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 36. – № 5. – P. 635-647.
151. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease / W. Xu, L. Tan, H.-F. Wang, [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2015. – P. jnnp-2015-310548.
152. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / W. Xu, L. Tan, H.-F. Wang, [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2016. – Vol. 53. – № 5. – P. 3113-3123.
153. Accelerated Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia in People With Diabetes / W. Xu, B. Caracciolo, H.-X. Wang, [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – № 11. – P. 2928-2935.
154. Development and validation of an interpretable machine learning model—Predicting mild cognitive impairment in a high-risk stroke population / F.-J. Yan, X.-H. Chen, X.-Q. Quan, [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2023. – Vol. 15.
155. Depression, Depression Treatments, and Risk of Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of 354,313 Participants / L. Yang, Y.-T. Deng, Y. Leng, [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2023. – Vol. 93. – № 9. – P. 802-809.
156. Validation of newly derived polygenic risk scores for dementia in a prospective study of older individuals / C. Yu, J. Ryan, S.G. Orchard, [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2023. – Vol. 19. – № 12. – P. 5333-5342.
157. Interaction between A $\beta$  and Tau in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease / H. Zhang, W. Wei, M. Zhao, [et al.] // *International Journal of Biological Sciences*. – 2021. – Vol. 17. – № 9. – P. 2181-2192.
158. Hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis / J. Zhang, L. Xie, C. Cheng, [et al.] // *Brain Imaging and Behavior*. – 2023. – Vol. 17. – № 6. – P. 778-793.
159. Genome-wide association study in Alzheimer's disease: a bibliometric and visualization analysis / J. Zhang, Y. Wang, Y. Zhang, J. Yao, [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2023. – Vol. 15.

160. Risk prediction of late-onset Alzheimer's disease implies an oligogenic architecture / Q. Zhang, J. Sidorenko, B. Couvy-Duchesne, [et al.] // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 4799.

161. Opposing Effects of ApoE2 and ApoE4 on Glycolytic Metabolism in Neuronal Aging Supports a Warburg Neuroprotective Cascade against Alzheimer's Disease / X. Zhang, L. Wu, R.H. Swerdlow, [et al.] // *Cells*. – 2023. – Vol. 12. – № 3. – P. 410.

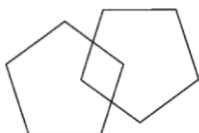
162. Positive Effect of Cognitive Training in Older Adults with Different APOE Genotypes and COVID-19 History: A 1-Year Follow-Up Cohort Study / Y. Zorkina, T. Syunyakov, O. Abramova, [et al.] // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12. – № 10. – P. 2312.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Шкала MMSE

№	Краткая шкала оценки психического состояния	Верно	Неверно
1	Какой сейчас год?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Какое сейчас время года?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Какая сегодня дата?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Какой сегодня день недели?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Какой сейчас месяц?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Скажите, где Вы сейчас находитесь?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	В какой стране Вы находитесь?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	В каком городе Вы находитесь?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Назовите, пожалуйста, адрес того места, где мы сейчас находимся	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	На каком этаже Вы находитесь?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Сейчас я назову три предмета. После того, как я их назову, пожалуйста, повторите их названия. Повторите их, потому что через несколько минут я вновь попрошу Вас их назвать.</p> <p>Пожалуйста, повторите названия предметов для меня (1 секунда для называния каждого предмета. Засчитывайте по 1 баллу за каждое слово из трех, правильно повторенное с первой попытки. Сосчитайте количество попыток.) Запишите число попыток: _____</p>			
11	<b>АВТОБУС</b> или <b>КАРАНДАШ</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	<b>ДВЕРЬ</b> или <b>ДОМ</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	<b>РОЗА</b> или <b>КОПЕЙКА</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Последовательно вычитайте из 100 число 7. (Оценка: Исправляйте неверные ответы. Один балл дается за каждое правильное вычитание числа 7, подсчитайте количество правильных вычитаний (0 – 5))</p>			
14	93	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	86	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	79	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	72	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18	65	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Назовите те три слова, которые я просил Вас запомнить			
19	<b>АВТОБУС</b> или <b>КАРАНДАШ</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	<b>ДВЕРЬ</b> или <b>ДОМ</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	<b>РОЗА</b> или <b>КОПЕЙКА</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	(Покажите наручные часы) Как это называется?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	(Покажите карандаш) Как это называется?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Повторите за мной фразу: «Никаких если, и или но». Только одна попытка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сейчас я дам Вам лист бумаги. Возьмите бумагу в правую руку, согните ее пополам двумя руками и положите на стол. Сначала прочитайте инструкцию полностью, затем передавайте бумагу. Не повторяйте инструкцию. (Засчитывается 1 балл за каждый правильно выполненный компонент задания.)			
25	<b>Возьмите бумагу в правую руку</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	<b>Согните ее пополам двумя руками</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	<b>Положите на стол</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Прочитайте слова, которые написаны на этом листе, и сделайте то, что написано. На бумаге написано « <b>Закройте глаза</b> ». Засчитывается правильный ответ, если пациент закрывает глаза			
28	<b>ЗАКРОЙТЕ ГЛАЗА</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Напишите на листе законченное предложение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Вот рисунок, пожалуйста, скопируйте его на том же листе бумаги. (Правильный ответ засчитывается, если два пятиугольника пересекаются, образуя при этом четырехугольник)</b>			
30	Выполнение рисунка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>


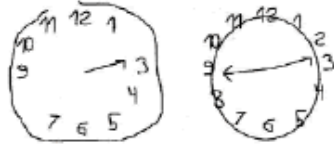


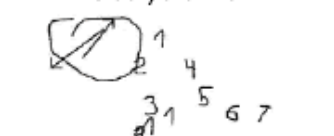



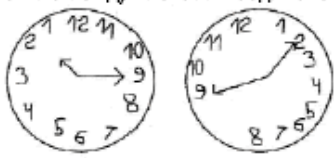


Суммарный балл MMSE \_\_\_\_\_



## ПРИЛОЖЕНИЕ В

## Шкала CDT

<p>10 баллов – норма Нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время.</p> 	<p>4 балла Утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга.</p> 
<p>9 баллов Незначительные неточности расположения стрелок.</p> 	<p>3 балла Числа и циферблат более не связаны друг с другом.</p> 
<p>8 баллов Более заметные ошибки в расположении стрелок.</p> 	<p>2 балла Деятельность больного показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно.</p> 
<p>7 баллов Стрелки показывают совершенно неправильное время.</p> 	<p>1 балл Больной не делает попыток выполнить инструкцию. Выполнение данного теста нарушается как при деменциях лобного типа, так и при альцгеймеровской деменции и деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур.</p>
<p>6 баллов Стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком).</p> 	<p>Для дифференциального диагноза данных состояний при неправильном самостоятельном рисунке больного просят дорисовать стрелки на уже нарисованном (врачом) циферблате с числами.</p> 
<p>5 баллов Неправильное расположение чисел на циферблате: они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки) или расстояние между числами неодинаковое.</p> 	<p>При деменциях лобного типа и деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур легкой и умеренной выраженности страдает лишь самостоятельное рисование, в то время как способность расположения стрелок на уже нарисованном циферблате сохраняется. При деменции альцгеймеровского типа нарушается как самостоятельное рисование, так и способность расположения стрелок на уже готовом циферблате.</p>

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### Шкала CDR

Стадия деменции, балл CDR	Нарушение функций		Да
Практически здоров – 0 Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Памяти	Нет нарушений, непостоянная легкая забывчатость	<input type="checkbox"/>
	Ориентировки	Полностью всесторонне ориентирован	<input type="checkbox"/>
	Способности к решению проблем и социальная адаптация, суждений и логических конструкций	Решает повседневные задачи, справляется с трудностями, уровень суждений по отношению к событиям прошлого сохранен, социальная адаптация не нарушена по сравнению с прошлым	<input type="checkbox"/>
	Социальной активности, взаимодействий	На обычном уровне трудоспособность, независимое функционирование в работе, в социальных группах, принятии решений о покупках, совершение покупок, проводить свободное время	<input type="checkbox"/>
	Повседневной активности, домашних занятий, хобби	Дом. деятельность, хобби, интеллект. интересы сохранены	<input type="checkbox"/>
	Самообслуживания, личной гигиены	Полностью себя обслуживает	<input type="checkbox"/>
Сомнительная -0,5 (MCI) Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Памяти	Постоянная легкая забывчивость, неполное воспроизведение событий, доброкачественная забывчивость	<input type="checkbox"/>
	Ориентировки	Полная, легкие трудности в ориентировке во времени	<input type="checkbox"/>

	Способности к решению проблем и социальная адаптация, суждений и логических конструкций	Легкие трудности в решении проблем, выполнении абстрактных заданий, обобщении, определении сходств и различий	<input type="checkbox"/>
	Социальной активности, взаимодействий	Незначительные нарушения в социальной деятельности	<input type="checkbox"/>
	Повседневной активности, домашних занятий, хобби	Дом. деятельность несколько затруднена, хобби, интеллект. интересы незначительно нарушены	<input type="checkbox"/>
	Самообслуживания, личной гигиены	Полностью себя обслуживает	<input type="checkbox"/>
<b>Легкая деменция I</b> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Памяти	Умеренное снижение памяти на текущие события), влияющие на повседневную активность, на недавние события. Перекладывание и забывание вещей, забывание о договоренности. Возможность самостоятельной жизни есть.	<input type="checkbox"/>
	Ориентировки	Умеренные трудности в ориентировке во времени, дезориентировка в незнакомой ситуации, возможна географическая дезориентация	<input type="checkbox"/>
	Способности к решению проблем и социальная адаптация, суждений и логических конструкций	Умеренные, значительные трудности в решении сложных проблем, в суждениях, определении сходств и различий, суждения о социальных проблемах обычно сохранены. Социальная адаптация сохранена	<input type="checkbox"/>
	Социальной активности, взаимодействий	Не может самостоятельно участвовать в общественной жизни, но вовлечен в отдельные	<input type="checkbox"/>

		виды деятельности, для случайного наблюдателя выглядит здоровым	
	Повседневной активности, домашних занятий, хобби	Мягкие, но явные нарушения в домашней деятельности, более сложная деятельность невозможна. Более сложные интересы и хобби (например, игра в шахматы) недоступны. Утрата хобби, интересов	<input type="checkbox"/>
	Самообслуживания, личной гигиены	Требуется побуждение к деятельности, подсказки, стимуляция	<input type="checkbox"/>
<b>Умеренная деменция<sup>2</sup></b> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Памяти	Тяжелая потери памяти. Сохранены хорошо заученные сведения, новые сведения быстро забываются. Повседневная активность значительно нарушена, только хорошо усвоенные навыки и давние привычки остаются сохраненными.	<input type="checkbox"/>
	Ориентировки	Выраженные трудности в ориентировке. Обычно во времени, часто и в местонахождении	<input type="checkbox"/>
	Способности к решению проблем и социальная адаптация, суждений и логических конструкций	Выраженные трудности в решении проблем, в суждениях, определении сходств и различий, решение социальных задач нарушено. Социальная адаптация нарушена	<input type="checkbox"/>
	Социальной активности, взаимодействий	Деятельность вне дома невозможна; может выглядеть здоровым для случайного наблюдателя	<input type="checkbox"/>
	Повседневной активности, домашних занятий, хобби	Может выполнять только простую домашнюю работу, интересы очень ограничены, поддерживаются слабо. Не может делать покупки, платить по счетам. Значительное сужение круга интересов.	<input type="checkbox"/>
	Самообслуживания, личной гигиены	Требуется помощь в одевании, поддержании личных гигиенических навыков	<input type="checkbox"/>

<b>Тяжелая деменция</b> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Памяти	Тяжелая потеря памяти. Сохранены только фрагменты ранее усвоенной информации, перестает узнавать даже близких знакомых	<input type="checkbox"/>
	Ориентировки	Ориентирован (не полностью) только в собственной личности	<input type="checkbox"/>
	Способности к решению проблем и социальная адаптация, суждений и логических конструкций	Суждения и решения задач невозможны. Мыслительные процессы отсутствуют. Неспособность справляться с заданиями.	<input type="checkbox"/>
	Социальной активности, взаимодействий	Деятельность вне дома невозможна; выглядит больным для активности вне дома. Выход из дома ухудшает состояние	<input type="checkbox"/>
	Повседневной активности, домашних занятий, хобби	Деятельность в доме невозможна	<input type="checkbox"/>
	Самообслуживания, личной гигиены	Требуется значительная помощь в самообслуживании, частое недержание мочи и кала	<input type="checkbox"/>

**ПРИЛОЖЕНИЕ Д****Шкала HADS**

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

**1. Я испытываю напряжение, мне не по себе**

3 - все время

2 - часто

1 - время от времени, иногда

0 - совсем не испытываю

**2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться**

3 - определенно это так, и страх очень велик

2 - да, это так, но страх не очень велик

1 - иногда, но это меня не беспокоит

0 - совсем не испытываю

**3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове**

3 - постоянно

2 - большую часть времени

1 - время от времени и не так часто

0 - только иногда

**4. Я легко могу присесть и расслабиться**

0 - определенно, это так

1 - наверно, это так

2 - лишь изредка, это так

3 - совсем не могу

**5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь**

0 - совсем не испытываю

1 - иногда

2 - часто

3 - очень часто

**6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться**

3 - определенно, это так

2 - наверно, это так

1 - лишь в некоторой степени, это так

0 - совсем не испытываю

**7. У меня бывает внезапное чувство паники**

3 - очень часто

2 - довольно часто

1 - не так уж часто

0 - совсем не бывает

**Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)**

**1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство**

0 - определенно, это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени, это так

3 - это совсем не так

**2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное**

0 - определенно, это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени, это так

3 - совсем не способен

**3. Я испытываю бодрость**

3 - совсем не испытываю

2 - очень редко

1 - иногда

0 - практически все время

**4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно**

3 - практически все время

2 - часто

1 - иногда

0 - совсем нет

**5. Я не слежу за своей внешностью**

3 - определенно, это так

2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени

0 - я слежу за собой так же, как и раньше

**6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения**

0 - точно так же, как и обычно

1 - да, но не в той степени, как раньше

2 - значительно меньше, чем обычно

3 - совсем так не считаю

**7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы**

0 - часто

1 - иногда

2 - редко

3 - очень редко