

На правах рукописи



Морозова Ирина Олеговна

Факторы прогрессирования умеренных когнитивных расстройств

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Преображенская Ирина Сергеевна

Официальные оппоненты:

Левин Олег Семенович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, профессор кафедры

Катунина Елена Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт нейронаук и нейротехнологий, заместитель директора

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

Защита диссертации состоится «18» июня 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

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

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.24
доктор медицинских наук, доцент


Романов Дмитрий Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящий момент заболеваемость деменцией и другими когнитивными нарушениями по всему миру растет. 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.

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%, в то время как больные УКР в той же возрастной категории составляют 12-18% населения [Petersen R.C. et al., 2016]. Согласно результатам российских исследований, распространенность когнитивных нарушений разной степени выраженности на приеме у врача общего профиля среди пациентов старше 60 лет составляет выше 50% [Чердак М.А. и соавт., 2024]. 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 [Tangalos E.G. et al., 2018].

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, лобно-височная дегенерация) [Serrano-Pozo A. et al., 2021], но и оказывать влияние на скорость прогрессии когнитивных нарушений, в том числе их трансформации из

УКР в деменцию [Tangalos E.G. et al., 2018]. Наиболее изученными генами, связанным с когнитивным снижением, являются ген-предшественник амилоидного белка, пренеселины 1 и 2, а также ген аполипопротеина Е (АПОЕ), аллель $\epsilon 4$ которого ассоциирован с развитием как сосудистой деменции [Rasmussen K.L. et al., 2018], так и БА [Andrade-Guerrero J. et al., 2023]. 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 [Zhang Q. et al., 2020], так и прогрессированием УКР в деменцию [Pyun J.-M. et al., 2021].

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 [De Mélo Silva Júnior M.L. et al., 2022] связана в том числе с наличием и выраженностью сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [Cooper C. et al., 2015]. 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 и профилактике когнитивного снижения, но максимально раннему началу необходимого лечения.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной и зарубежной 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

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

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. Нейрогериатрия (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).

Публикации результатов исследования

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.

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, подготовлены выводы. Результаты работы представлены лично автором на конференциях.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 338 пациентов, 284 женщин и 54 мужчин, 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).

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.

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).

Критерии исключения пациентов из исследования: 1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Всем включенным в исследование пациентам было выполнено нейропсихологическое тестирование с помощью количественных нейропсихологических шкал CDT, CDR, HADS, MMSE, MoCA. Пациентам проводился 5-недельный курс нейрореабилитации, в течение которого проводились персонифицированные нейрокогнитивные тренинги, направленные на наиболее страдающие когнитивные домены с поэтапным усложнением заданий, а также занятия лечебной физкультурой.

Всем пациентам при включении в исследование на первом визите проводились общий анализ крови и биохимическое исследование крови. Оценивались уровень следующих показателей крови: холестерол свободный, триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, гемоглобин, гематокрит и уровень глюкозы в сыворотке крови.

Также всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ). 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.

Всем пациентам проводилась оценка генетических показателей, включающих в себя следующие SNP: rs6656401, rs6733839, rs35349669, rs190982,

rs9271192, rs10948363, rs2718058, rs1476679, rs11771145, rs28834970, rs9331896, rs10838725, rs983392, rs10792832, rs11218343, rs17125944, rs10498633, rs8093731, rs4147929, rs3865444, rs7274581, rs429358, rs7412. На основании сочетанного влияния SNP было посчитано значение ПГР и выделены квартили ПГР.

Через 36 месяцев \pm 3 месяца участников исследования путем телефонного обзвона приглашали на повторный визит, где проводился повторный клинический осмотр и оценивались выраженность когнитивных нарушений с помощью шкал MoCA, MMSE, CDT, CDR.

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.

Схематично этапы проведения исследования представлены на рисунке 1.

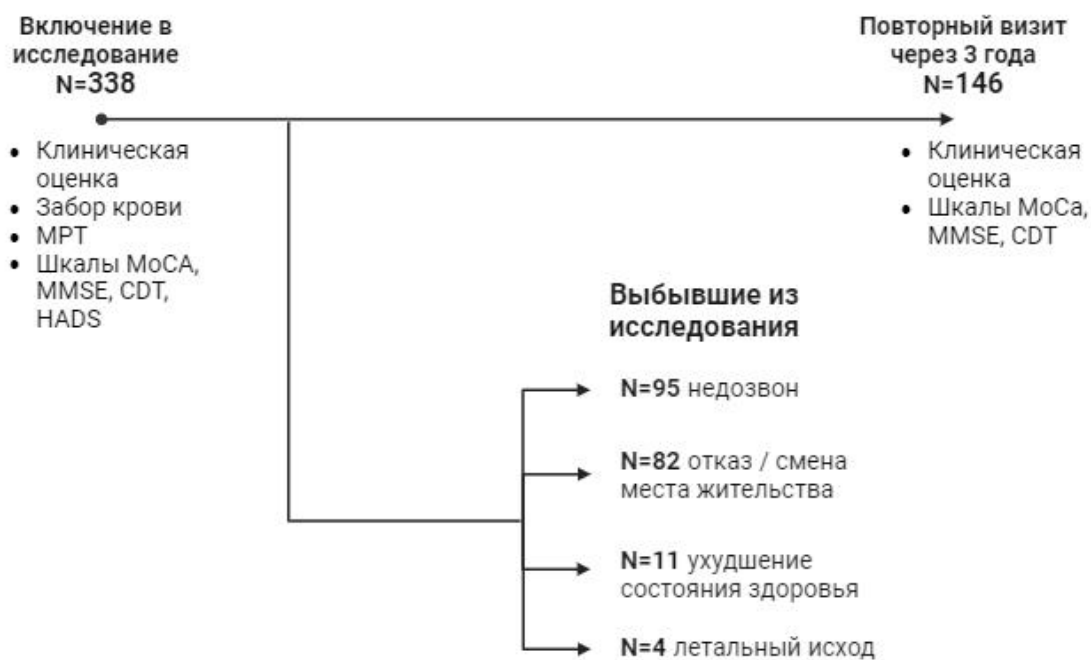


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США) и R software версии 4.4.0. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для описания количественных переменных применяли среднее арифметическое и стандартное отклонение или медиану (в случае несоответствия распределения показателя нормальному), для качественных – частоту и долю (в процентах). Соответствие распределения количественных переменных нормальному проверяли методом построения частотных гистограмм. Для качественных зависимых переменных сравнения частот между категориями независимых (группирующих) переменных выполняли посредством критерия χ^2 Пирсона и критерия Фишера. Для количественных зависимых переменных сравнения осуществлялись при помощи дисперсионного анализа с последующими попарными сравнениями по методу Даннета или (в случае несоответствия распределения переменной нормальному) - критерия Краскела-Уоллиса с попарными сравнениями критерием Манну-Уитни (с поправкой Бонферрони на множественность сравнений). При изучении корреляций между количественными или порядковыми переменными использовали метод расчета коэффициента корреляции по Пирсону. 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.).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные характеристики пациентов

В исследование были включены 338 пациентов с УКР, 284 женщин и 54 мужчин. Социо-демографические характеристики пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – 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)

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

Таблица 2 – Характеристика сопутствующих заболеваний и принимаемой лекарственной терапии у группы выбывших и не выбывших из исследования

		Количество случаев	Частота встречаемости
Сопутствующие заболевания			
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
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%

Взаимосвязь социо-демографических, анамнестических показателей и динамики когнитивных функций

Занятие в течение жизни трудом умственного характера было ассоциировано с более высоким изначальным баллом MoCa ($p=0,022$), однако не оказывало влияние на трехлетнюю динамику баллов нейрокогнитивных шкал ($p=0,575$).

Влияние характера труда на другие нейрокогнитивные шкалы (CDT, MMSE) найти не удалось.

Также было обнаружено, что возраст статистически достоверно влиял на трехлетнюю динамику общего балла шкалы MoCa ($p=0,038$). Чем выше был возраст пациента при первом посещении, тем значимо сильнее снижался общий балл MoCa.

Анализ взаимосвязи между частотой сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, гиперлипидемии, ожирения, а также частотой принимаемых антигипертензивных, сахароснижающих препаратов, статинов, антикоагулянтов и антиагрегантов и выраженностью когнитивных расстройств у включенных в исследование пациентов не показал статистически достоверной взаимосвязи между тяжестью когнитивных нарушений.

При детальной оценке выполнения нейрокогнитивных шкалы MMSE было обнаружено, 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 (проба Хэда+понимание письменных инструкций, $p < 0.001$), ориентации в пространстве и времени ($p < 0.001$).

При повторном осмотре была также замечена тенденция к улучшению результатов в выполнении некоторых блоков шкалы MoCA, включая зрительно-конструктивные навыки (как в рисовании куба, так и часов), краткосрочную память и речь. Средние значения по другим подразделам шкалы (создание альтернирующего пути, называние животных, внимание, абстракция, ориентация) показали тенденцию к снижению через три года. Наибольшая положительная динамика была отмечена в отношении краткосрочной памяти – так, средний прирост составил 0,51 балла.

Взаимосвязь биомаркеров крови и динамики когнитивных нарушений

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 уровнем гематокрита ($p = 0.008$, $R=0,412$). Достоверной взаимосвязи этих показателей с результатами шкал MMSE и CDT получено не было. Также, не было выявлено взаимосвязи между показателями липидного спектра, включая общий уровень холестерина, уровень глюкозы, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов при сравнении динамики значений трехлетнего периода наблюдения (Таблица 3).

Таблица 3 – 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)	0,396** $p = 0,011$	-0,194 $p = 0,243$	0,086 $p = 0,594$

Продолжение Таблицы 3

Гемоглобин (г/л)	0,118 p = 0,470	-0,064 p = 0,703	0,172 p = 0,283
Гематокрит	0,412** p = 0,008	-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

Взаимосвязь нейровизуалиционных данных и динамики когнитивных нарушений

При оценке показателей нейровизуализации была показана достоверная отрицательная взаимосвязь между шириной третьего желудочка и общим баллом шкалы MoCA, $p = 0,03$, $R = -0,248$, Рисунок 2).

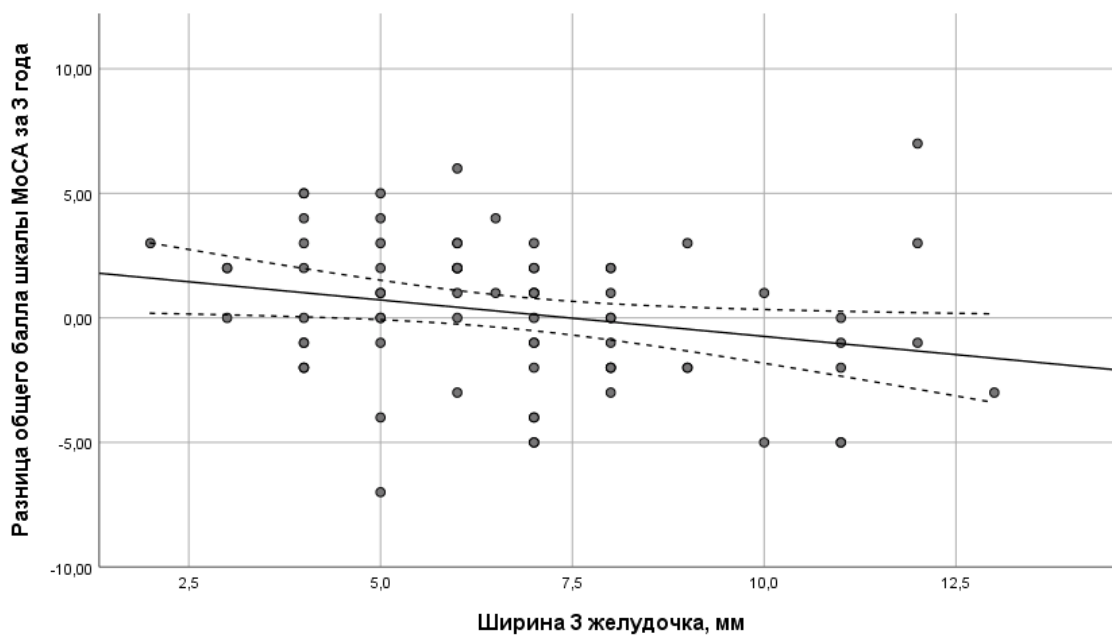


Рисунок 2 – Связь динамики когнитивной шкалы MoCA с шириной 3 желудочка на момент включения в исследование. Данные представлены в виде линии тренда с доверительными интервалами.

Также была найдена взаимосвязь между шириной третьего желудочка и общим баллом шкалы MMSE ($p = 0,04$, $R = -0,240$, Рисунок 3).

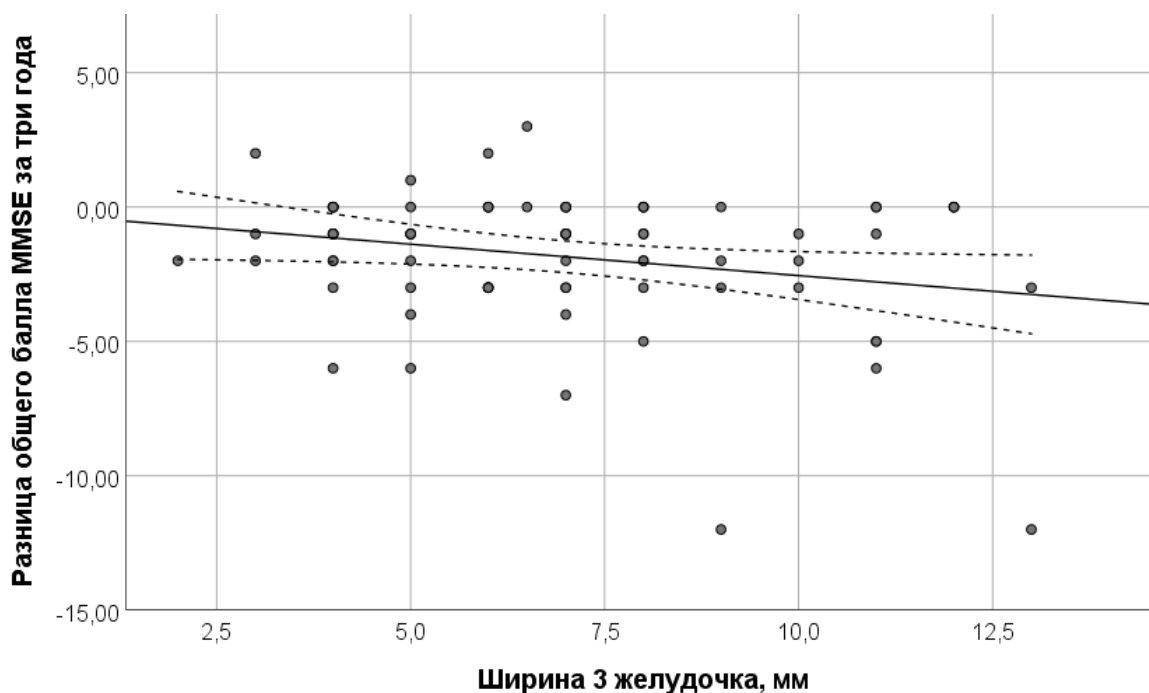


Рисунок 3 – Связь динамики когнитивной шкалы MMSE с шириной 3 желудочка на момент включения в исследование. Данные представлены в виде линии тренда с доверительными интервалами.

Проведенное исследование не выявило достоверной взаимосвязи выраженности когнитивных нарушений и результатов шкал Fazekas, MTA, Koedam, GCA, а также взаимосвязи ширины 3 желудочка с нейрокогнитивной шкалой CDT.

Влияние генетических маркеров на динамику когнитивных нарушений

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 MoCA

($p < 0,005$, Рисунок 4) и MMSE ($p = 0,012$, Рисунок 5) 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.

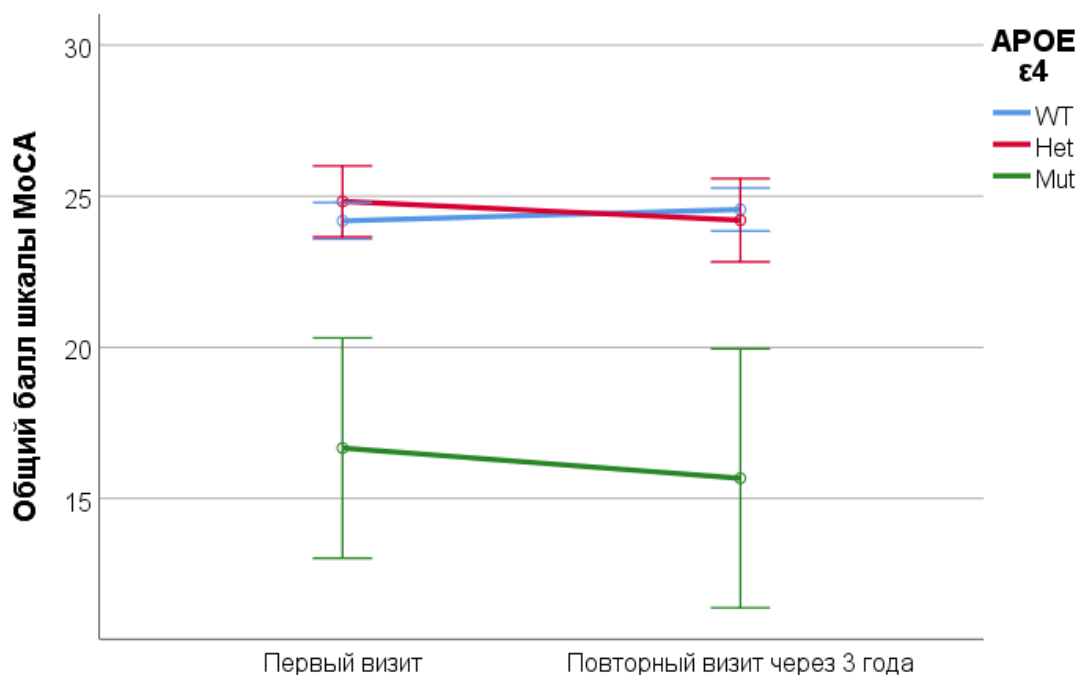


Рисунок 4 – Зависимость трехлетней динамики общего балла шкалы MoCa от генетического варианта АПОЕ $\epsilon 4$ и квартилей ПГР ($p < 0,005$). WT – гомозигота АПОЕ без наличия $\epsilon 4$, het – $\epsilon 4$ -гетерозиготы, mut – гомозиготы $\epsilon 4/\epsilon 4$. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение.

При оценке индивидуальных SNP, входящих в состав модели ПГР (Таблица 24), была обнаружена 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 ($p = 0,026$). Корреляций между динамикой когнитивных нарушений при оценке по шкалам MMSE и CDT найдено не было ($p > 0,005$).

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.

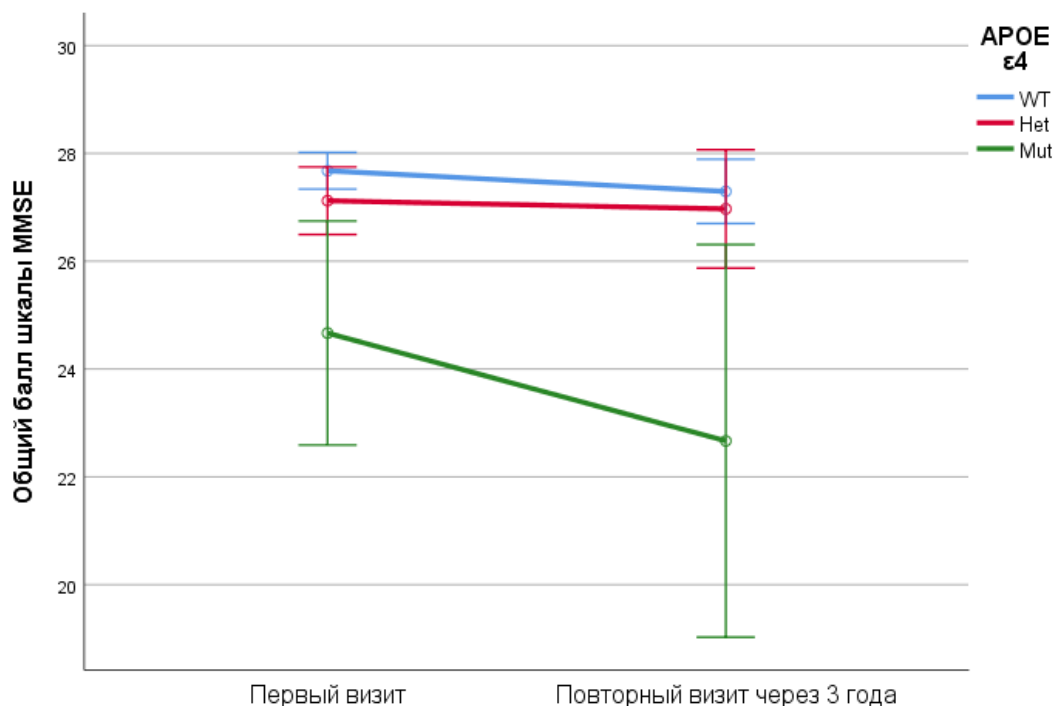


Рисунок 5 – Зависимость трехлетней динамики общего балла шкалы MMSE от генетического варианта АПОЕ ε4 и квартилей ПГР ($p=0,012$). WT – гомозигота АПОЕ без наличия ε4, het – ε4-гетерозиготы, mut – гомозиготы ε4/ε4. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

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 ε4, 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 MoCa, 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности нейропсихологических показателей у пациентов с умеренным когнитивным расстройством / **И.О. Морозова**, А.И. Зельцер, В. М. Ушакова А.В. Андрющенко, О.В. Степанушкина, О.А. Ратмирова, В.Б. Савилов, М.В. Курмышев, И.С. Преображенская, Г.П. Костюк // **Эффективная фармакотерапия** — 2024. – Том 20. – № 40. – С. 11–17. DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-40-11-17.

2. 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. Berdalín, A. Ikonnikova, M. Emelyanova, E. Fedoseeva, O. Antonova, D. Gryadunov, A. Andryushchenko, V. Ushakova, O. Abramova, A. Zeltser, M. Kurmishev, V. Savilov, N. Osipova, I. Preobrazhenskaya, G. Kostyuk, A. Morozova // **Diagnostics** – 2024. – Vol. 14. – № 17. – P. 1883. DOI: 10.3390/diagnostics14171883. [Scopus, PubMed]

3. Применение современных классификационных систем для комплексной диагностики болезни Альцгеймера / Я.А. Зоркина, **И.О. Морозова**, О.В. Абрамова, А.Г. Очнева, О.А. Ганькина, А.В. Андрющенко, М.В. Курмышев, Г.П. Костюк, А.Ю. Морозова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова** – 2024. – Том 124. – № 1. – С. 121-127. DOI: 10.17116/jnevro2024124011121. [Scopus, PubMed]

4. **Морозова И.О.** Современные классификационные системы для диагностики болезни Альцгеймера. В книге: От рождения до активного долголетия.

Сборник тезисов докладов II Международного форума геномных и биомедицинских технологий. Сургут, 2024. С. 39-40.

5. **Морозова И.О.** Применение современных классификационных систем для комплексной диагностики болезни Альцгеймера. В сборнике: Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы и возможные пути решения. Сборник материалов 8-й Всероссийской научно-практической конференции. Москва, 2024. С. 439-442.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПОЕ – Аполипопротеин E

БА – Болезнь Альцгеймера

МРТ – Магнитно-резонансная томография

ПГР – Полигенный риск

УКР – Умеренное когнитивное расстройство

CDT – Тест рисования часов (clock drawing test)

CDR – Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale)

GCA – Шкала глобальной кортикальной атрофии

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

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

MoCA – Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment)

МТА – Шкала атрофии медиальных отделов височной доли

SNP – Однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism)