

Предикторы прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера

Н.Д. Селезнева¹, И.Ф. Рощина^{1, 2} И.В. Колыхалов¹, С.И. Гаврилова¹

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — установить предикторы прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) с субъективными жалобами на снижение памяти, не получавших медикаментозной терапии на протяжении 15-летнего периода наблюдения.

Участники исследования. В когорту наблюдения было включено 66 родственников 1-й степени родства пациентов с БА (лечившихся в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»), которые высказывали жалобы на снижение памяти (Subjective cognitive decline — SCD) (Yu.J. Hong and Jae-H. Lee, 2017; Н.Д. Селезнева и соавт., 2021) и согласились на рутинное психометрическое и углубленное нейропсихологическое обследования и последующее участие в программе пролонгированного наблюдения, однако при этом отказались от применения каких-либо методов медикаментозного и нелекарственного превентивного вмешательства.

Методы: клиничко-катamnестический, нейропсихологический, психометрический, статистический. Для психометрической оценки использовались как рутинные для клинической практики психометрические шкалы и тесты (краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination — MMSE); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA); тест рисования часов (Clock Drawing Test — CDT)), а также следующие шкалы и тесты: шкала общего ухудшения (Global Deterioration Scale — GDS); тест произвольного запоминания 10 слов; Бостонский тест называния (Boston Naming Test — BNT); субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, subtest 6); тест запоминания 5 геометрических фигур; тест Бентона (Benton Visual Retention Test — BVRT); субтест «Звуковые и категориальные ассоциации» (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency — DRS) и тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test). Углубленное нейропсихологическое обследование основывалось на результатах выполнения экспресс-методики оценки мнестико-интеллектуальных функций в пожилом возрасте.

Дизайн исследования: открытое 15-летнее наблюдательное исследование динамики когнитивного функционирования у родственников 1-й степени родства больных БА с субъективными жалобами на снижение памяти — SCD. Показатели когнитивного функционирования на 0-й день исследования сравнили с аналогичными показателями спустя 15 лет.

Результаты. Для неблагоприятного течения SCD, т. е. сопровождавшегося конверсией его в синдром мягкого когнитивного снижения MCI (в английской транскрипции — Mild cognitive impairment, рубрика МКБ-10 F06 — легкое когнитивное расстройство) или в деменцию, предположительно обусловленную БА (деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом, рубрика МКБ-10 F00.0; деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом, рубрика МКБ-10 F00.1), общим значимым признаком оказался более поздний возраст родственников к началу наблюдения. Для конверсии SCD в MCI значимыми признаками оказались более низкие исходные показатели тестов отсроченного воспроизведения 10 слов, запоминания 5 фигур и теста Бентона, а для конверсии SCD в деменцию — значимо более низкие исходные показатели (по 10 из 12 психометрических шкал и тестов (MMSE, MoCA, отсроченное воспроизведение слов, повторение цифр в прямом порядке, повторение цифр в обратном порядке, запоминание геометрических фигур, звуковые ассоциации, категориальные ассоциации и тестов Бентона и Мюнстерберга), а также значимо худшие исходные показатели 10 субтестов и суммарного показателя по разработанной И.Ф. Рощиной и соавт. (2022) экспресс-методике нейропсихологической оценки мнестико-интеллектуальных функций в пожилом возрасте.

Закключение. Полученные результаты указывают на необходимость проведения углубленного клиничко-нейропсихологического обследования структуры психической деятельности родственников 1-й степени родства больных БА с субъективными жалобами на снижение памяти для оценки отдаленного прогноза и применения у родственников с негативным прогнозом наиболее раннего превентивного медикаментозного и немедикаментозного вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: родственники 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера, субъективные жалобы на снижение памяти, минимальная когнитивная дисфункция

КОНТАКТЫ: Селезнева Наталья Дмитриевна, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280

Рощина Ирина Федоровна, ifroshchina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2905-6791

Колыхалов Игорь Владимирович, ikolykhalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2358-1579

Гаврилова Светлана Ивановна, sigavrilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6683-0240

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. Предикторы прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 3. — С. 18–26. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.83.84.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: статья выполнена в рамках Государственного задания ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», НИОКТР № 124021200049–9 «Когнитивные расстройства и психозы позднего возраста (клиничко-биологические корреляты, прогноз течения и персонализированные подходы к терапии)».

Predictors of Progression of Cognitive Deficits in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease

N.D. Selezneva¹, I.F. Roshchina^{1,2}, I.V., Kolykhalov¹, S.I. Gavrilova¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Moscow, Russia

² Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to establish predictors of cognitive impairment progression in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease (AD) with subjective complaints of memory loss, who did not receive drug therapy over a 15-year follow-up period.

Study participants. The observation cohort included 66 first-degree relatives of patients with AD (treated at the "Mental Health Research Center"), who complained of memory loss (subjective cognitive decline — SCD) (Yu.J. Hong and Jae-H. Lee, 2017; N.D. Selezneva et al., 2021) and agreed to routine psychometric and in-depth neuropsychological examination and subsequent participation in a long-term observation programme, but refused to use any methods of drug and non-drug preventive intervention.

Methods: clinical follow-up, neuropsychological, psychometric, statistical. For psychometric assessment, the following psychometric scales and tests were used: routine clinical practice psychometric scales and tests (Mini-Mental State Examination (MMSE); Montreal Cognitive Assessment (MoCA); Clock Drawing Test (CDT)), as well as the following scales and tests: Global Deterioration Scale (GDS); Ten-Word Memory Test; Boston Naming Test (BNT); Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R, subtest 6); Five Geometric Figures Memory Test; Benton Visual Retention Test (BVRT); Mattis Dementia Rating Scale: Verbal Fluency (DRS) subtest and H. Munsterberg Test. An in-depth neuropsychological examination was based on the results of the express method for assessing mnemonic-intellectual functions in old age.

Study design: an open 15-year observational study of the dynamics of cognitive functioning in first-degree relatives of patients with AD with subjective complaints of memory loss — SCD. Cognitive functioning indicators on day 0 of the study were compared with similar indicators after 15 years.

Results. For an unfavorable course of SCD, i.e. accompanied by its conversion to mild cognitive impairment syndrome MCI (ICD-10 rubric F06.7 — Mild cognitive disorder) or to dementia, presumably caused by AD (Dementia in Alzheimer's disease with early onset, ICD-10 rubric F00.0; Dementia in Alzheimer's disease with late onset, ICD-10 rubric F00.1), a common significant feature was a later age of relatives at baseline. The significant signs for conversion from SCD to MCI were lower baseline scores on the tests of delayed 10-word recall, memorization of 5 figures, and the Benton test, and for the conversion from SCD to dementia — significantly lower baseline scores (on 10 of 12 psychometric scales and tests (MMSE, MoCA, delayed word recall, forward digit repetition, reverse digit repetition, memorization of geometric shapes, sound associations, categorical associations, and the Benton and Munsterberg tests), as well as significantly worse baseline scores on 10 subtests and the total score on the express method of neuropsychological assessment of mnemonic-intellectual functions in the elderly, developed by I.F. Roshchina et al. (2022).

Conclusion. The obtained results indicate the need for an in-depth clinical and neuropsychological examination of the structure of mental activity of first-degree relatives of patients with AD with subjective complaints of memory loss to assess the long-term prognosis and the earliest preventive drug and non-drug interventions in relatives with a negative prognosis.

KEYWORDS: 1st degree relatives of patients with Alzheimer's disease, subjective cognitive decline, minimal cognitive dysfunction

CONTACTS: Selezneva Natalia Dmitrievna, nselezneva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6999-3280
Roshchina Irina Fedorovna, ifroshchina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2905-6791
Kolykhalov Igor Vladimirovich, ikolykhalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2358-1579
Gavrilova Svetlana Ivanovna, sigavrilova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6683-0240

CITATION: Selezneva N.D., Roshchina I.F., Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I. Predictors of progression of cognitive deficits in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 3. — Pp. 18–26. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.83.84.002 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the article was carried out within the framework of the governmental assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", NIOKTR No. 124021200049-9 "Cognitive disorders and psychoses of late age (clinical and biological correlates, course prognosis and personalized approaches to therapy)".

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой прогрессирующее заболевание с длительной бессимптомной стадией, за которой следует симптоматическая преддементная стадия, переходящая в стадию деменции [1, 2].

Актуальность исследования обусловлена прогнозируемым экспертами Международной альцгеймеровской ассоциации почти трехкратным ростом численности мировой популяции больных БА — от 55 млн человек в 2021 г. до 139 млн к 2050 г. [3]. Поскольку лечение БА на стадии деменции до сих пор не позволяет получить значимый болезнью-модифицирующий эффект, особую актуальность приобретает раннее распознавание начальных проявлений дефицитарности когнитивного функционирования, что в первую очередь относится к родственникам 1-й степени родства пациентов с БА, имеющих высокий риск развития деменции, обусловленной БА [4]. Результаты ряда работ последнего времени свидетельствуют

о возможности предупреждения перехода легких (субъективных) когнитивных нарушений в легкое когнитивное расстройство MCI (в английской транскрипции — Mild cognitive impairment) или деменцию в течение трехлетнего временного периода благодаря превентивной нейрометаболической терапии [5–7].

Современные представления о классификации расстройств когнитивного функционирования, предшествующих БА, основаны не только на данных о когнитивном снижении, но и на биологических маркерах. Согласно динамической модели, характеризующей первичным амилоидным каскадом, патофизиологические процессы, лежащие в основе БА, начинаются за несколько лет до появления клинических симптомов [1]. Эти процессы коррелируют с биомаркерами БА, определяемыми в спинномозговой жидкости (СМЖ), или с нейровизуализационными маркерами [1, 8–10].

Динамическая модель первичного амилоида подвергается сомнению, поскольку описаны случаи альцгеймеровской нейродегенерации, при которой амилоидная патология головного мозга не является

первичной. Также существуют описания распространенной амилоидной нейропатологии у недементных стариков [11, 12].

Обнаруженные биомаркеры, свидетельствующие об изменениях головного мозга, характерных для БА, позволяют с большой долей вероятности прогнозировать конверсию MCI в деменцию, обусловленную БА или другими нейродегенеративными заболеваниями [13–15].

Установлено также, что с диагнозом БА коррелируют биомаркеры воспаления α -2-макроглобулин и кластерин. Определяемые в СМЖ, они могут рассматриваться как предикторы перехода MCI в БА и свидетельствуют о роли воспаления в увеличении скорости или интенсивности прогрессирования заболевания [16].

Поиск предикторов прогрессирования когнитивного дефицита психометрическим методом с использованием шкал и тестов, по которым можно оценивать отдельные параметры когнитивной деятельности, до настоящего времени не утратил своей актуальности.

На основании результатов проспективных исследований (L.F. Jarvik et al., 2000; G.W. Small et al., 2000) [17, 18] было установлено, что когнитивные дисфункции у родственников пациентов с БА появляются задолго до развития деменции, обусловленной БА. При исследовании 1076 детей пациентов с БА, наблюдавшихся в течение 22 лет, показано, что предикторами развития БА служат более низкие оценки показателей абстрактного мышления и запоминания ранее неизвестного материала (M.F. Elias et al., 2000) [19].

Метаанализ L. Backman et al. (2005) [20], основанный на данных 47 исследований с участием 1207 доклинических случаев БА и 9097 лиц из контрольной группы, показал наличие когнитивных дисфункций на додементном этапе БА в виде дефицитарности эпизодической памяти, снижения скорости восприятия и исполнительных функций, дефицита вербальных способностей и зрительно-пространственных навыков и внимания.

C.H. Kawas et al. (2003) [21] оценили риск развития БА на основе показателей тестов Бентона и Векслера у 1425 кровных родственников пациентов с БА старше 60 лет. Авторы показали, что дефицит зрительной и слухоречевой памяти обнаруживается за 15–20 лет до постановки диагноза БА. D.A. Snowdon et al. (1996) [22] получили данные о низком уровне знаний грамматики и бедности письменной речи с употреблением самых простых предложений (о чем свидетельствовали автобиографии, написанные ими в возрасте в среднем 22 лет), у 14 человек, у которых диагноз БА был подтвержден постмортально в 79–96-летнем возрасте.

В исследовании A. La Rue et al. (2008) [23], включавшем 623 родственника пациентов с БА, показана значительно большая склонность запоминать последние из предложенных для запоминания 15 слов, тогда как для контрольной группы из 157 человек было характерно лучшее запоминание начальных слов в аналогичном тесте.

Цель исследования — установить предикторы прогрессирования когнитивного дефицита у родственников 1-й степени родства пациентов с БА, имевших при первичном обследовании субъективные жалобы на ухудшение памяти, которые не нашли

подтверждения при стандартном когнитивном тестировании. Эта когорта родственников наблюдалась на протяжении 15 лет, не получая при этом превентивной медикаментозной терапии.

Участники исследования

В 2005–2023 гг. в амбулаторном подразделении отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (НЦПЗ) находилась под наблюдением когорта родственников пациентов с БА, лечившихся в ФГБНУ НЦПЗ, общей численностью 430 человек, из них у 218 при первичном обследовании обнаруживались субъективные жалобы на появившееся снижение памяти и иные легкие когнитивные трудности, которые были квалифицированы как субъективное когнитивное снижение (Subjective cognitive decline — SCD) (Yu.J. Hong and Jae-H. Lee, 2017; N.D. Selezneva et al., 2021) [24, 25].

В когорту наблюдательного исследования включили 66 родственников, имевших признаки SCD и давших информированное согласие на участие в этом исследовании, но исключивших свое участие в каких-либо терапевтических программах (14 мужчин, 52 женщины): 48 человек — дети больных БА и 18 — сибсы (братья и сестры). Средний возраст когорты к началу исследования составил $57,5 \pm 9,8$ года.

Диагноз БА у пробандов соответствовал диагностическим критериями МКБ-10 (деменция вследствие болезни Альцгеймера с ранним началом — рубрика F00.0; деменция вследствие болезни Альцгеймера с поздним началом — рубрика F00.1).

Критерии

Критерии субъективного когнитивного снижения SCD определялись в соответствии с описанием Yu.J. Hong and Jae-H. Lee (2017) и Н.Д. Селезневой и соавт. (2021) [24, 25]: жалобы на ухудшение памяти, являвшиеся актуальной проблемой и поводом для активного обращения за помощью к врачам. Эти жалобы не нашли подтверждения по результатам рутинного для клинической практики психометрического обследования (мини-тест MMSE, шкала MoCA, тест рисования часов), которые не выходили за пределы возрастной нормы. Только при углубленном психометрическом и нейропсихологическом обследовании выявлялись легкие мнестические затруднения, касавшиеся событий текущего времени, ранее неизвестных сведений и новой (особенно цифровой) информации. Также были выявлены легкие трудности в подборе слов в разговорной речи и в назывании предметов, усвоении мануальных навыков и пространственных взаимоотношений, оптико-пространственной деятельности, зрительной и слухоречевой памяти, кинетической и пространственной организации прaxisа, а также в легких нарушениях произвольной регуляции деятельности. Эти родственники не только полностью сохраняли независимость и самостоятельность в социальной и повседневной жизни — даже близкие родственники или люди из ближайшего окружения не замечали появления у них когнитивных затруднений.

Диагностические критерии мягкого когнитивного снижения MCI основаны на соглашении

международной исследовательской группы R. Petersen et al. (1999) [26], т. е. на основании предъявляемых пациентом жалоб на снижение памяти и/или на иные легкие когнитивные нарушения, наличие которых подтверждалось объективным информантом, а также с помощью нейропсихологического тестирования; когнитивное функционирование лиц с МСІ должно соответствовать оценке более 24 баллов по шкале MMSE, оценке 0,5 по шкале тяжести деменции Clinical Dementia Rating (CDR) и 1–3-й стадии по шкале общего ухудшения Global Deterioration Scale (GDS); при этом повседневная активность пациентов остается сохранной (возможно только легкое ухудшение в наиболее сложных видах профессиональной или социальной активности); диагноз деменции в соответствии с критериями МКБ-10 не может быть поставлен.

Критерии включения в исследование:

- 1) родственники 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера, удовлетворявшие приведенному выше описанию субъективного когнитивного снижения SCD;
- 2) женщины и мужчины в возрасте от 40 до 70 лет;
- 3) оценка когнитивного функционирования по шкале GDS — 2;
- 4) оценка по шкале Хачински ≤ 4 ;
- 5) получение письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- 1) диагноз синдрома мягкого когнитивного снижения — МСІ (шифр F06.7 по МКБ-10 — легкое когнитивное расстройство) или деменции (по критериям МКБ-10);
- 2) неврологические заболевания (врожденные и/или приобретенные метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, мультиинфарктная деменция, инсульт, эпилепсия, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания центральной нервной системы);
- 3) неопластические и/или травматические повреждения головного мозга;
- 4) системные заболевания;
- 5) психические заболевания;
- 6) тяжелая органная патология (включая почечную, печеночную недостаточность), злокачественные экстрацеребральные опухоли, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет в стадии декомпенсации или другие эндокринные заболевания;
- 7) алкоголизм и/или лекарственная зависимость, медикаментозная или иная интоксикация;
- 8) оценка более 18 баллов по шкале Гамильтона для депрессии;
- 9) уровень систолического и диастолического артериального давления более 180 и 95 мм рт. ст. соответственно;
- 10) дефицит фолиевой кислоты и/или витамина В12.

Исследование является фрагментом темы «Определение показателя кумулятивного риска развития деменции в группах повышенного риска по болезни Альцгеймера и разработка дифференцированных подходов к ведению больных из групп риска», выполняемой в ФГБНУ НЦПЗ в отделе гериатрической психиатрии.

Этические аспекты

У всех родственников пациентов с БА было получено информированное согласие на участие в исследовании. Проведение данного исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренному варианту 1975–2013 гг. и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 920 от 25 декабря 2023 г.).

Методы исследования

Были применены клинично-катамнестический, психометрический, нейропсихологический, статистический методы.

Исключение иных причин когнитивных нарушений проводили методом нейроинтраскопического исследования головного мозга (магниторезонансная томография) и с помощью клинично-лабораторного исследования лиц, включенных в когорту наблюдения.

Для оценки тяжести когнитивных нарушений и уровня социальной дезадаптации пациентов использовали шкалу общего ухудшения (Global Deterioration Scale — GDS) [27]. Психометрическую оценку когнитивного функционирования проводили по следующим шкалам и тестам: краткий тест оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination — MMSE) [28]; Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) [29]; произвольное запоминание и отсроченное воспроизведение десяти слов [30]; Бостонский тест называния (Boston Naming Test — BNT) [31]; субтест 6 теста Векслера (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R, subtest 6) [32]; тест рисования часов (Clock Drawing Test — subtest 6) [33]; тест запоминания пяти геометрических фигур [34]; тест Бентона (Benton Visual Retention Test — BVRT) [35]; субтест «Звуковые и категориальные ассоциации» (Mattis Dementia Rating Scale: Verbal fluency — DRS) [36] и тест Г. Мюнстерберга (H. Munsterberg Test) [37].

Нейропсихологическое обследование основывалось на результатах выполнения экспресс-методики оценки мнестико-интеллектуальной сферы в пожилом возрасте (экспресс-методика) с количественной и качественной оценкой когнитивных функций [38].

Анализ полученных в ходе исследования данных проводили методом компьютерной обработки с использованием статистической программы Statistica Electronic Manual 10.0 StatSoft®. Катамнестические группы сравнивали с использованием U-критерия Манна — Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при вероятности $p < 0,05$.

Дизайн исследования

Осуществлялось открытое 15-летнее катамнестическое исследование динамики когнитивного функционирования родственников 1-й степени родства пациентов с БА, удовлетворяющих критериям включения-невключения. Показатели когнитивного

функционирования на 0-й день исследования сравнивали с показателями спустя 15 лет.

В зависимости от результатов 15-летнего катамнестического обследования когорты наблюдения была разделена на три катамнестические группы: 1-я группа — с отсутствием ухудшения исходных когнитивных показателей, 2-я группа — с конверсией SCD в MCI, 3-я группа — с конверсией SCD в синдром деменции. Для поиска когнитивных предикторов долгосрочного прогноза течения SCD у родственников 1-й степени родства пациентов с БА сравнили исходные среднегрупповые показатели их когнитивного функционирования (на 0-й день исследования) между 1-й и 2-й катамнестическими группами и между 1-й и 3-й группами.

Результаты

Сравнительная оценка по демографическим показателям

Средний возраст 2-й и 3-й групп значимо превышал средний возраст 1-й группы (табл. 1). Число женщин значимо превышало число мужчин в каждой группе. Число детей пробандов в 1-й группе (91,3 %) было значимо больше их числа во 2-й и 3-й группах (соответственно 69,6 и 55,0 %).

3-я группа отличалась от 1-й и 2-й более низкими показателями когнитивного резерва (О.Ю. Стрижикская, 2014) [39]. Пациенты 3-й группы почти вдвое реже, чем пациенты 1-й и 2-й групп, участвовали в общественных мероприятиях и редко проявляли активность в социальной деятельности (10,0 % — 2 чел.; 34,8 % — 7 чел.; 28,6 % — 7 чел. соответственно).

Сравнительная динамика показателей когнитивного функционирования по психометрическим шкалам и тестам, а также по экспресс-методике

Вероятность конверсии SCD в MCI значимо ассоциировалась с исходно более низкими показателями тестов отсроченного воспроизведения 10 слов, запоминания 5 фигур и теста Бентона (табл. 2).

Конверсия SCD в деменцию (3-я группа), обусловленную возможной БА, значимо коррелировала с исходными более низкими показателями мини-теста

MMSE, шкалы MoCA и ряда других тестов: отсроченного воспроизведения 10 слов, повторения цифр в прямом порядке, повторения цифр в обратном порядке, запоминания 5 фигур, звуковыми ассоциациями, категориальными ассоциациями, а также показателями тестов Бентона и Г. Мюнстерберга (см. табл. 2).

Таким образом, результаты исследования показывают, что возможными предикторами прогрессирования SCD (до синдрома MCI или до деменции) можно считать более поздний возраст (см. табл. 1). Вероятными предикторами прогрессирования SCD до деменции можно считать более низкие исходные показатели по шкалам MMSE и MoCA, по тестам отсроченного воспроизведения 10 слов, повторения цифр в прямом и обратном порядке, запоминания 5 фигур, звуковых и категориальных ассоциаций, а также по тестам Бентона и Г. Мюнстерберга, а вероятными предикторами прогрессирования SCD до MCI — исходно более низкие показатели тестов отсроченного воспроизведения 10 слов, запоминания 5 фигур и теста Бентона.

Сопоставление результатов экспресс-методики в 1-й (стабильной) и 2-й (с переходом в MKC) катамнестических группах в зависимости от исходных показателей обнаруживает комплекс значимых межгрупповых различий (напомним, что в соответствии с методикой оценки по этой шкале увеличение баллов характеризует ухудшение выполнения пробы) (табл. 3).

У родственников 2-й группы (с переходом в MCI) отмечались значимо худшие по сравнению с 1-й группой показатели запоминания вербальных (по объему непосредственного запоминания и отсроченного воспроизведения) и зрительных (по объему непосредственного запоминания) стимулов, динамического праксиса (кинетической организации произвольных движений) и нейродинамических параметров психической активности (в виде снижения темпа деятельности и неравномерной продуктивности).

Сравнение исходных результатов выполнения экспресс-методики (см. табл. 3) между 1-й и 3-й катамнестическими группами родственников обнаружило значимые различия в 10 субтестах из 12 и в общем балле. Значимые различия между указанными группами отсутствовали только по параметрам вербального мышления и регуляторной составляющей праксиса, что свидетельствует об исходно более выраженном

Таблица 1. Среднегрупповой возраст, пол и родство в 1-й, 2-й и 3-й катамнестических группах

Table 1. Mean age, sex and relationship in the 1st, 2nd and 3rd follow-up groups

Признак	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 23	3-я группа, n = 20	p ¹⁻²	p ¹⁻³
Средний возраст (лет)	49,0 ± 7,3	60,7 ± 8,9	63,8 ± 6,8	0,0005*	0,000006
Пол					
– мужчины	6 (26,1 %)	4 (17,4 %)	4 (17,4 %)	0,9	0,9
– женщины	17 (73,9 %)	19 (82,6 %)	19 (82,6 %)	0,7	0,7
Родство:					
– дети	21 (91,3 %)	16 (69,6 %)	11 (55,0 %)	0,5	0,05*
– братья, сестры	2 (8,7 %)	7 (30,4 %)	9 (45,0 %)	0,04*	0,03*

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

* Differences are statistically significant (p < 0,05).

Таблица 2. Показатели когнитивных шкал и тестов на 0-й день в 1-й, 2-й и 3-й катamnестических группах**Table 2.** Indicators of cognitive scales and tests on day 0 in the 1st, 2nd and 3rd follow-up groups

Шкалы и тесты	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 23	3-я группа, n = 20	p ¹⁻²	p ¹⁻³
MMSE	29,0 ± 0,9	28,7 ± 1,0	27,7 ± 0,9	0,7	0,0003*
MoCA	27,7 ± 1,0	26,5 ± 1,8	25,8 ± 1,5	0,9	0,0001*
Произвольное запоминание 10 слов	6,8 ± 0,9	6,6 ± 0,8	6,4 ± 0,6	0,3	0,7
Отсроченное воспроизведение 10 слов	6,3 ± 1,1	5,4 ± 1,2	5,2 ± 0,8	0,008*	0,006*
Бостонский тест называния 55 слов	49,7 ± 2,7	48,6 ± 3,4	48,1 ± 2,5	0,3	1,09
Субтест 6 теста Векслера: – повторение цифр в прямом порядке – повторение цифр в обратном порядке	6,9 ± 0,8 5,3 ± 1,0	6,4 ± 1,2 4,9 ± 0,9	6,0 ± 0,3 4,6 ± 0,5	1,0 0,6	0,02* 0,05*
Тест рисования часов	10,0 ± 0,0	9,9 ± 0,2	9,6 ± 0,6	0,2	1,0
Тест запоминания 5 фигур	4,0 ± 0,6	3,6 ± 0,7	3,3 ± 0,6	0,00*	0,006*
Тест Бентона	11,9 ± 1,3	10,6 ± 0,6	10,3 ± 0,7	0,007*	0,005*
Шкала Маттиса. Тест на беглость речи: – звуковые ассоциации – категориальные ассоциации	20,2 ± 3,8 22,0 ± 4,0	18,3 ± 2,8 19,7 ± 3,4	16,0 ± 3,0 17,2 ± 3,7	0,8 0,1	0,002* 0,001*
Тест Г. Мюнстерберга	21,8 ± 1,9	20,1 ± 2,3	18,6 ± 3,0	0,7	0,0004*

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

* Differences are statistically significant (p < 0,05).

Таблица 3. Показатели экспресс-методики на 0-й день в 1-й, 2-й и 3-й группах**Table 3.** Indicators of the Express Method on day 0 in the 1st, 2nd and 3rd groups

Субтесты экспресс-методики	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 23	3-я группа, n = 20	p ¹⁻²	p ¹⁻³
Непосредственное запоминание 9 слов	0,26 ± 0,45	0,96 ± 0,47	1,05 ± 0,22	0,0006*	0,00009*
Рисунок геометрических фигур по речевой инструкции	0,04 ± 0,21	0,57 ± 0,51	0,85 ± 0,37	0,007*	0,00002*
Динамический праксис	0,13 ± 0,34	0,78 ± 0,42	1,15 ± 0,37	0,0008*	0,000001*
Отсроченное воспроизведение 9 слов	0,22 ± 0,42	0,91 ± 0,29	0,95 ± 0,22	0,0001*	0,0001*
Зрительная память	4,22 ± 0,67	5,48 ± 0,51	6,90 ± 0,31	0,002*	0,000001*
Решение задачи	0,00	0,00	0,10 ± 0,31	1,00000	1,00000
Семантическая память	0,00	0,22 ± 0,42	0,80 ± 0,41	0,6	0,00002*
Пробы Бине	0,43 ± 0,51	0,91 ± 0,51	1,60 ± 0,50	0,09	0,000002*
Реакция выбора	0,00	0,22 ± 0,42	0,20 ± 0,41	0,6	0,8
Пробы Хеда	0,26 ± 0,45	0,57 ± 0,51	1,00 ± 0	0,2	0,0001*
Нейродинамика	0,09 ± 0,29	0,83 ± 0,49	0,95 ± 0,22	0,0001*	0,000005*
Произвольная регуляция	0,17 ± 0,39	0,52 ± 0,51	0,95 ± 0,22	0,1	0,00004*
Общий балл	5,83 ± 1,72	11,96 ± 2,67	16,35 ± 2,35	0,00005*	0,000001*

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

* Differences are statistically significant (p < 0,05).

комплексе недостаточности когнитивной сферы у родственников из группы SCD, конвертированной в деменцию. В структуре нейропсихологического синдрома родственников 3-й группы по сравнению с 1-й (стабильной) группой присутствовали значимо худшие показатели запоминания (в том числе запоминания по смыслу организованных стимулов), оптико-пространственной деятельности, кинетической и пространственной организации праксиса, семантической организации речи (понимания логико-грамматических конструкций языка), а также нейродинамики и произвольной регуляции деятельности.

Обсуждение

По данным зарубежных исследований, ежегодный риск развития мягкого когнитивного снижения (MCI) у пожилых лиц составляет 3 % в год, тогда как риск развития деменции у пациентов с амнестическим типом MCI может достигать 26 % в год [22, 23, 40, 41].

Изучение частоты в населении субъективного когнитивного снижения (SCD) к настоящему времени не проводилось, что связано с серьезными методологическими и организационными трудностями. В доступной литературе также не обнаружены данные

о столь длительном динамическом наблюдении пациентов с SCD и о частоте перехода таких лиц на этап более выраженных когнитивных расстройств.

В проведенном исследовании за период 15-летнего наблюдения показатель конверсии SCD в деменцию, предположительно обусловленную БА, составил 30,3 % (т. е. ежегодный показатель был равен 2,02 %), а показатель конверсии SCD в MCI — 34,8 % (т. е. ежегодно — 2,3 %). Согласно результатам настоящего исследования, для конверсии SCD в MCI и в деменцию, обусловленную БА, значимым признаком оказался более поздний возраст родственников к началу наблюдения, что совпадает с данными зарубежных исследований J.T. Tschanz et al. (2006) и G. Ravaglia et al. (2008) [42, 43].

Также установлено, что значимыми прогностическими показателями будущего прогрессирования SCD до деменции оказались более низкие (по сравнению со стабильной 1-й группой) показатели 10 психометрических шкал и тестов: MMSE, MoCA, отсроченного воспроизведения 10 слов, повторения цифр в прямом порядке, повторения цифр в обратном порядке, запоминания 5 фигур, показатели тестов Бентона, звуковых ассоциаций, категориальных ассоциаций и теста Г. Мюнстерберга.

Вероятность конверсии SCD в синдром MCI значимо ассоциировалась с исходно более низкими показателями тестов отсроченного воспроизведения 10 слов, запоминания 5 фигур и теста Бентона.

Результаты данного исследования, в котором помимо психометрических тестов использовались данные углубленного нейропсихологического подхода к оценке динамики когнитивного функционирования родственников 1-й степени родства больных БА с субъективным когнитивным снижением (SCD), показали, что конверсия SCD в синдром MCI связана с комплексом легкой когнитивной недостаточности в виде значимого снижения объема вербальной и зрительной памяти, динамического праксиса, оптико-пространственной деятельности и нейродинамических параметров психической активности. Структура когнитивной недостаточности у родственников с SCD, прогрессирующей в течение 15 лет до деменции, предположительно обусловленной БА, включала более обширный комплекс симптомов со значимо более низкими параметрами всех видов памяти, оптико-пространственной деятельности, кинетической и пространственной организации праксиса, семантической организации речи, нейродинамики и произвольной регуляции деятельности.

В отличие от настоящей работы, в зарубежных исследованиях [19, 20] для поиска когнитивных предикторов прогрессирования субъективных когнитивных нарушений в синдром MCI использовали не комплексный расширенный психометрический и углубленный нейропсихологический подходы, а только отдельные тесты, оценивающие мнестическую или зрительную функции (тесты Бентона и Векслера) или только уровень знаний грамматики и письменной речи или слуховое вербальное запоминание 15 несвязанных существительных. Только в одной изученной работе поиск предикторов когнитивного ухудшения у детей больных БА осуществ-

лялся на основании результатов большего числа тестов, в том числе оценивавших эпизодическую память, скорость восприятия, исполнительную деятельность, дефицит вербальных способностей и зрительно-пространственные навыки и внимание [17]. Авторы пришли к выводу, что предикторами развития деменции, обусловленной БА, у родственников больных БА были более низкие показатели абстрактного мышления, усвоения новых сведений и запоминания ранее неизвестного материала.

Преимуществами проведенного нами исследования являются длительный катамнестический период, комплексный характер исследования, включивший как психометрический, так и нейропсихологический методы, применение масштабной батареи тестов, позволяющей дифференцированно оценить различные когнитивные дисфункции, а также применение оригинальной разработки — экспресс-метода нейропсихологической оценки мнестико-интеллектуальной сферы, чувствительного к тонким модальностям когнитивного функционирования.

Ограничениями работы являются отсутствие контрольной группы лиц того же пола и возраста, не имевших среди родственников пациентов с БА, относительно небольшой размер выборки родственников, вошедших в когорту наблюдения, а также невозможность сравнения полученных нами результатов с данными выполненных в последние 5 лет аналогичных исследований ввиду их отсутствия.

Заключение

Результаты 15-летнего наблюдательного комплексного клинко-психометрического и углубленного нейропсихологического исследования когнитивной сферы у родственников 1-й степени родства больных БА с SCD, не получавших превентивной антидементной медикаментозной и немедикаментозной терапии (вследствие причин немедицинского характера), показали наличие значимой корреляции между прогрессированием SCD в синдром MCI или в деменцию с более пожилым возрастом и значимо более низкими показателями когнитивного функционирования по большинству (по 10 из 12) из применявшихся когнитивных шкал и тестов. Существенной новизной и достоинством работы является применение углубленного нейропсихологического исследования, основанного на методике А.Р. Лурии [44], что дало возможность выявить новые долгосрочные прогностические признаки SCD, указывающие на его последующее неблагоприятное течение, т. е. на конверсию легкого субъективного когнитивного снижения в деменцию. К числу таких неблагоприятных прогностических признаков относятся низкие оценки всех видов памяти, оптико-пространственной деятельности, кинетической и пространственной организации праксиса, семантической организации речи, нейродинамики и произвольной регуляции деятельности.

Полученные результаты указывают на необходимость углубленного комплексного клинко-нейропсихологического подхода к исследованию структуры психической (и в том числе когнитивной) деятельности родственников 1-й степени родства

больных БА, имеющих субъективные жалобы на когнитивное снижение. Наиболее раннее определение прогноза последующего течения этих когнитивных дисфункций и применение в этих случаях мер про-когнитивного профилактического воздействия как медикаментозного, так и психологического коррекционного характера может стать действенным под-ходом к предупреждению дальнейшего мнестико-

интеллектуального снижения и развития деменции у лиц с повышенным риском по БА — у родственников 1-й степени родства больных БА.

Безусловно, полученные данные нуждаются в их подтверждении в рамках более масштабных про-спективных исследований с применением методов многомерной статистики для анализа полученных данных.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Jack C.R. Jr., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Dunn B., Haeberlein S.B. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2018. – Vol. 14 (4). – Pp. 535–562. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A., Bennett D.A., Craft S., Fagan A.M. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2011. – Vol. 7 (3). – Pp. 280–292. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Gauthier S., Rosa-Neto P., Morais J.A., Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. – London, England: Alzheimer's Disease International, 2021. – 6 p.
- Коровайцева Г.И., Щербатых Т.В., Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Голимбет В.Е., Воскресенская Н.И., Рогов Е.И. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (АПОЕ) и различными формами болезни Альцгеймера // *Генетика*. – 2001. – № 37 (4). – С. 529–535. – <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
- Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Профилактика нарастания когнитивного дефицита при синдроме мягкого когнитивного снижения у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное мультидисциплинарное исследование // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 4. – С. 16–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.10.80.003>
- Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. Эффективность нейрометаболической терапии при додементных когнитивных расстройствах у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: трехлетнее проспективное исследование // *Современная терапия психических расстройств*. – 2023. – № 2. – С. 10–19. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.20.37.002>
- Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И. Лечение Церебрוליном снижает риск перехода синдрома мягкого когнитивного снижения в деменцию у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: проспективное сравнительное исследование // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2023. – № 123 (8). – С. 90–97. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308190>
- Dubois B., Hampel H., Feldman H.H., Scheltens P., Aisen P., Andrieu S. et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria // *Alzheimers Dement*. – 2016. – Vol. 12 (3). – Pp. 292–323. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C., et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2011. – Vol. 7 (3). – Pp. 270–279. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albert M., Zhu Y., Moghekar A., Mori S., Miller M.I., Soldan A. et al. Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years // *Brain*. – 2018. – Vol. 141 (3). – Pp. 877–887. – <https://doi.org/10.1093/brain/awx365>
- Knopman D.S., Jack C.R., Wiste H.J., Weigand S.D., Vemuri P., Lowe V.J. et al. Selective worsening of brain injury biomarker abnormalities in cognitively normal elderly persons with β -amyloidosis // *JAMA Neurol*. – 2013. – Vol. 70 (8). – Pp. 1030–1038. – <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.182>
- Edmonds E.C., Delano-Wood L., Galasko D.R., Salmon D.P., Bondi M.W. Subtle cognitive decline and biomarker staging in preclinical Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2015. – Vol. 47 (1). – Pp. 231–242. – <https://doi.org/10.3233/JAD-150128>
- Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90 (3). – Pp. 126–135. – <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Manly J.J., Jones R.N., Langa K.M. et al. Estimating the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the US: The 2016 health and retirement study harmonized cognitive assessment protocol project // *JAMA Neurol*. – 2022. – Vol. 79 (12). – Pp. 1242–1249. – <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3543>
- Rabinovici G.D., Gatsonis C., Appgar C. et al. Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321 (13). – Pp. 1286–1294. – <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>
- Bhamra M.S., Ashton N.J. Finding a pathological diagnosis for Alzheimer's disease: Are inflammatory molecules the answer? // *Electrophoresis*. – 2012 Dec. – Vol. 33 (24). – Pp. 3598–3607. – <https://doi.org/10.1002/elps.201200161>
- Jarvik L.F., La Rue A., Gokhman I. et al. Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: Stable neurocognitive performance at 20-year follow-up // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 2005. – Vol. 18. – Pp. 187–191. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281862>
- Jack C.R. Jr., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Dunn B., Haeberlein S.B. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2018. – Vol. 14 (4). – Pp. 535–562. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A., Bennett D.A., Craft S., Fagan A.M. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2011. – Vol. 7 (3). – Pp. 280–292. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Gauthier S., Rosa-Neto P., Morais J.A., Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. – London, England: Alzheimer's Disease International, 2021. – 6 p.
- Korovajceva G.I., Shherbatykh T.V., Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Golimbet V.E., Voskresenskaja N.I., Rogayev E.I. Geneticheskaja asociacija mezhdu alleljami gena apolipoproteina E (AROE) i razlichnymi formami bolezni Al'cgejmiera // *Genetika*. – 2001. – № 37 (4). – S. 529–535. – <https://doi.org/10.1023/A:1016610727938>
- Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Profilaktika narastanija kognitivnogo deficita pri sindrome mjagkogo kognitivnogo snizhenija u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s boleznju Al'cgejmiera: prospektivnoe multidisciplinarnoe issledovanie // *Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2022. – № 4. – S. 16–24. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.10.80.003>
- Selezneva N.D., Roshchina I.F., Gavrilova S.I. Jefferktivnost' nejrometabolicheskoj terapii pri dodemennykh kognitivnykh rasstrojstvax u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s boleznju Al'cgejmiera: trehletnee prospektivnoe issledovanie // *Sovremennaja Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2023. – № 2. – S. 10–19. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.20.37.002>
- Selezneva N.D., Gavrilova S.I. Lechenie Cerebrolizinom snizhaet risk perehoda sindroma mjagkogo kognitivnogo snizhenija v demenciju u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s boleznju Al'cgejmiera: prospektivnoe sravnitel'noe issledovanie // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2023. – № 123 (8). – S. 90–97. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308190>
- Dubois B., Hampel H., Feldman H.H., Scheltens P., Aisen P., Andrieu S. et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria // *Alzheimers Dement*. – 2016. – Vol. 12 (3). – Pp. 292–323. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C., et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2011. – Vol. 7 (3). – Pp. 270–279. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albert M., Zhu Y., Moghekar A., Mori S., Miller M.I., Soldan A. et al. Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years // *Brain*. – 2018. – Vol. 141 (3). – Pp. 877–887. – <https://doi.org/10.1093/brain/awx365>
- Knopman D.S., Jack C.R., Wiste H.J., Weigand S.D., Vemuri P., Lowe V.J. et al. Selective worsening of brain injury biomarker abnormalities in cognitively normal elderly persons with β -amyloidosis // *JAMA Neurol*. – 2013. – Vol. 70 (8). – Pp. 1030–1038. – <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.182>
- Edmonds E.C., Delano-Wood L., Galasko D.R., Salmon D.P., Bondi M.W. Subtle cognitive decline and biomarker staging in preclinical Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2015. – Vol. 47 (1). – Pp. 231–242. – <https://doi.org/10.3233/JAD-150128>
- Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90 (3). – Pp. 126–135. – <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Manly J.J., Jones R.N., Langa K.M. et al. Estimating the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the US: The 2016 health and retirement study harmonized cognitive assessment protocol project // *JAMA Neurol*. – 2022. – Vol. 79 (12). – Pp. 1242–1249. – <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3543>
- Rabinovici G.D., Gatsonis C., Appgar C. et al. Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321 (13). – Pp. 1286–1294. – <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>
- Bhamra M.S., Ashton N.J. Finding a pathological diagnosis for Alzheimer's disease: Are inflammatory molecules the answer? // *Electrophoresis*. – 2012 Dec. – Vol. 33 (24). – Pp. 3598–3607. – <https://doi.org/10.1002/elps.201200161>
- Jarvik L.F., La Rue A., Gokhman I. et al. Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: Stable neurocognitive performance at 20-year follow-up // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 2005. – Vol. 18. – Pp. 187–191. – <https://doi.org/10.1177/0891988705281862>

18. Small G.W., Ercoli L.M., Silverman D.H. et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2000. – Vol. 97. – Pp. 6037–6042. – <https://doi.org/10.1073/pnas.090106797>
19. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A., Au R., White R.F., D'Agostino R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // *Arch Neurol*. – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
20. Backman L., Jones S., Berger A.K., Laukka E.J., Small B.J. Cognitive impairment in pre-clinical Alzheimer's disease: A meta-analysis // *Neuropsychology*. – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
21. Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R., Morrison A., Resnick S.M., Zonderman A.B. et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
22. Snowden D.A., Kemper S.J., Mortimer J.A., Greiner L.H., Wekstein D.R., Markesbery W.R. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life findings from the Nun Study // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – Pp. 528–532. – <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06347.x>
23. La Rue A., Hermann B., Jones J.E., Johnson S., Asthana S. and Sager M.A. Effect of parental family history of Alzheimer's disease on serial position profiles // *Alzheimers Dement*. – 2008. – Vol. 4 (4). – Pp. 285–290. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.03.009>
24. Yu. J. Hong and Jae-H. Lee. Subjective cognitive decline and Alzheimer's disease spectrum disorder // *Dement Neurocogn Disord*. – 2017 Jun. – Vol. 16 (2). – Pp. 40–47. – <https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.2.40>
25. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Рощина И.Ф., Пономарева Е.В. Цитилин в лечении когнитивной недостаточности у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера: влияние ApoE генотипа // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2021. – № 121 (10), вып. 2. – С. 30–36. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
26. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch Neurol*. – 1999. – Vol. 56. – Pp. 303–308. – <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
27. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // *Am J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 139 (9). – Pp. 1136–1139. – <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
28. Folstein M.F., Folstein S.E. and McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J Psychiat Res*. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198. – [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
29. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., B. dirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // *J Am Geriatr Soc*. – 2005. – Vol. 53 (4). – Pp. 695–699. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
30. Нейропсихологическая диагностика. Классические стимульные материалы / Авт.-сост. Е.Ю. Балашова, М.С. Ковязина. – М.: Генезис, 2022. – 84 с.
31. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test. – 2nd ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – 120 p.
32. Wechsler D. Manual for the Wechsler adult intelligence scale. – NY: Psychological Corp., 1955. – 230 p.
33. Shulman K.I., Shedletsky R. and Silver I.L. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 1986. – Vol. 1. – Pp. 135–140.
34. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Практическое руководство. Стимульный материал: в 2 кн. – М.: Психотерапия, 2010. – 224 с.
35. Benton A.L. A Visual retention test for clinical use // *Archives of Neurology and Psychiatry* // 1945. – Vol. 54 (3). – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008>
36. Balaus A., Fernández L.A., Farías-Sarquis Ya., Adrián M., Bueno M. Mattis dementia rating scale // *Rev Chil Neurol*. – 2015. – Vol. 10 (1). – Pp. 8–13. – <https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.03>
37. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. – Самара: Бахрах-М, 2011.
38. Рощина И.Ф., Сюняков Т.С., Осипова Н.Г., Курмышев М.В., Савилов В.Б., Андрущенко А.В. Оценка эффективности нейрокогнитивной реабилитации пациентов с мягким когнитивным снижением в условиях ограничений во время пандемии COVID-19 // *Психиатрия*. – 2022. – № 20 (4). – С. 36–43. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-36-43>
39. Стрижницкая О.Ю. Когнитивный резерв как психологический и психофизиологический ресурс в период старения // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 16: Психология. Педагогика*. – 2016. – № 2. – С. 79–87. – <https://doi.org/10.21638/11701/spbu16.2016.209>
40. Fisher P., Jungwirth S., Zehetmayer S. et al. Conversion of subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease // *Neurology*. – 2007 Jan 23. – Vol. 68 (4). – Pp. 88–291. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d>
41. Farias S.T., Mungas D., Reed B.R. et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community based cohorts // *Arch Neurol*. – 2009 Sep. – Vol. 66 (9). – Pp.1151–1157. – <https://doi.org/10.1001/archneur.2009.106>
42. Tschanz J.T., Welsh-Bohmer K.A., Lyketsos C.G. et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67 (2). – Pp. 229–234. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000224748.48011.84>
43. Ravaglia G., Forti P., Montesi F., Lucicesare A., Pisacane N., Rietti E., Dalmonte E., Bianchin M., Mecocci P. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in elderly Italian population // *J Am Geriatr Soc*. – 2008 Jan. – Vol. 56 (1). – Pp. 51–58. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x>
44. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. – СПб.: Питер, 2023. – 384 с.
45. Small G.W., Ercoli L.M., Silverman D.H. et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2000. – Vol. 97. – Pp. 6037–6042. – <https://doi.org/10.1073/pnas.090106797>
46. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A., Au R., White R.F., D'Agostino R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // *Arch Neurol*. – 2000. – Vol. 57. – Pp. 808–813. – <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.808>
47. Backman L., Jones S., Berger A.K., Laukka E.J., Small B.J. Cognitive impairment in pre-clinical Alzheimer's disease: A meta-analysis // *Neuropsychology*. – 2005. – Vol. 19. – Pp. 520–531. – <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
48. Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R., Morrison A., Resnick S.M., Zonderman A.B. et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – Pp. 1089–1093. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055813.36504.bf>
49. Snowden D.A., Kemper S.J., Mortimer J.A., Greiner L.H., Wekstein D.R., Markesbery W.R. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life findings from the Nun Study // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – Pp. 528–532. – <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06347.x>
50. La Rue A., Hermann B., Jones J.E., Johnson S., Asthana S. and Sager M.A. Effect of parental family history of Alzheimer's disease on serial position profiles // *Alzheimers Dement*. – 2008. – Vol. 4 (4). – Pp. 285–290. – <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.03.009>
51. Yu. J. Hong and Jae-H. Lee. Subjective cognitive decline and Alzheimer's disease spectrum disorder // *Dement Neurocogn Disord*. – 2017 Jun. – Vol. 16 (2). – Pp. 40–47. – <https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.2.40>
52. Selezneva N.D., Gavrilova S.I., Roshchina I.F., Ponomareva E.V. Citikolin v lechenii kognitivnoy nedostatochnosti u rodstvennikov 1-j stepeni rodstva pacientov s boleznju Al'cgejmira: vlijanie ApoE genotipa // *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2021. – № 121 (10), vyp. 2. – S. 30–36. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110230>
53. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch Neurol*. – 1999. – Vol. 56. – Pp. 303–308. – <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
54. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia // *Am J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 139 (9). – Pp. 1136–1139. – <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
55. Folstein M.F., Folstein S.E. and McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J Psychiat Res*. – 1975. – Vol. 12. – Pp. 189–198. – [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
56. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., B. dirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment // *J Am Geriatr Soc*. – 2005. – Vol. 53 (4). – Pp. 695–699. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
57. Nejrpsihologičeskaja diagnostika. Klassičeskie stimul'nye materialy / Avt.-sost. E.Ju. Balashova, M.S. Kovjazina. – M.: Genезis, 2022. – 84 s.
58. Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test. – 2nd ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. – 120 p.
59. Wechsler D. Manual for the Wechsler adult intelligence scale. – NY: Psychological Corp., 1955. – 230 p.
60. Shulman K.I., Shedletsky R. and Silver I.L. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 1986. – Vol. 1. – Pp. 135–140.
61. Rubinshtejn S.Ja. Jeksperimental'nye metodiki patopsihologii i opyt primenenija ih v klinike. Praktičeskoe rukovodstvo. Stimul'nyj material: v 2 kn. – M.: Psihoterapija, 2010. – 224 s.
62. Benton A.L. A Visual retention test for clinical use // *Archives of Neurology and Psychiatry* // 1945. – Vol. 54 (3). – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1945.02300090051008>
63. Balaus A., Fernández L.A., Farías-Sarquis Ya., Adrián M., Bueno M. Mattis dementia rating scale // *Rev Chil Neurol*. – 2015. – Vol. 10 (1). – Pp. 8–13. – <https://doi.org/10.5839/rcnp.2015.10.01.03>
64. Rajgorodskij D.Ja. Praktičeskaja psihodiagnostika. Metodiki i testy. – Samara: Bahrah-M, 2011.
65. Roshchina I.F., Sjunjakov T.S., Osipova N.G., Kurmyshev M.V., Savilov V.B., Andriushenko A.V. Ocenka jeffektivnosti nejroknognitivnoj reabilitacii pacientov s m'jagkim knognitivnym snizheniem v uslovijah ogranichenij vo vremja pandemii COVID-19 // *Psihiatrija*. – 2022. – № 20 (4). – S. 36–43. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-36-43>
66. Strizhickaja O.Ju. Kognitivnyj rezerv kak psihologičeskij i psihofiziologičeskij resurs v period starenija // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 16: Psihologija. Pedagogika*. – 2016. – № 2. – S. 79–87. – <https://doi.org/10.21638/11701/spbu16.2016.209>
67. Fisher P., Jungwirth S., Zehetmayer S. et al. Conversion of subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease // *Neurology*. – 2007 Jan 23. – Vol. 68 (4). – Pp. 88–291. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d>
68. Farias S.T., Mungas D., Reed B.R. et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community based cohorts // *Arch Neurol*. – 2009 Sep. – Vol. 66 (9). – Pp.1151–1157. – <https://doi.org/10.1001/archneur.2009.106>
69. Tschanz J.T., Welsh-Bohmer K.A., Lyketsos C.G. et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67 (2). – Pp. 229–234. – <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000224748.48011.84>
70. Ravaglia G., Forti P., Montesi F., Lucicesare A., Pisacane N., Rietti E., Dalmonte E., Bianchin M., Mecocci P. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in elderly Italian population // *J Am Geriatr Soc*. – 2008 Jan. – Vol. 56 (1). – Pp. 51–58. – <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x>
71. Lurija A.R. Osnovy nejropsihologii. – SPb.: Piter, 2023. – 384 s.