

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

СЕРДЮК ОЛЕГ ВИКТОРОВИЧ

**СИНДРОМ МЯГКОГО КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ С
ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.06 – психиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук

Сиденкова Алена Петровна

Екатеринбург – 2022 г.

СОДЕРЖАНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1.	СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К СИНДРОМУ МЯГКОГО КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ(Обзор литературы)	15
1.1.	Мягкое когнитивное снижение с позиций системного подхода	15
1.1.1.	Терминологические границы понятия мягкого когнитивного снижения	16
1.1.2.	Распространенность мягкого когнитивного снижения	17
1.1.3.	Типология и прогностическая оценка синдрома мягкого когнитивного снижения	19
1.2.	Некогнитивные симптомы при мягком когнитивном снижении	21
1.2.1.	Определение и систематизация некогнитивных симптомов при МСІ	21
1.2.2.	Распространенность психопатологических симптомов при мягком когнитивном снижении	23
1.2.3.	Механизмы формирования мягкого когнитивного снижения и психопатологических симптомов	25
1.2.4.	Клинико-патогенетическое и прогностическое значение отдельных психопатологических симптомов	28
1.3.	Клинические варианты соотношения когнитивных и психопатологических симптомов при мягком когнитивном снижении	35
1.4.	Терапевтические подходы к коррекции синдрома мягкого когнитивного снижения, имеющего в структуре психопатологические симптомы	38
Глава 2.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1.	Характеристика материала исследования	44
2.2.	Характеристика методов исследования	50
Глава 3	КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА МЯГКОГО КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ С НЕКОГНИТИВНЫМИ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ	55
3.1.	Факторы предрасположения и преморбидные особенности пациентов с мягким когнитивным снижением	55
3.2.	Клинико-динамические характеристики основного заболевания	73

3.3.	Структурная характеристика синдрома мягкого когнитивного снижения в группах исследования	76
3.3.1.	Особенности нарушений когнитивных функций в группах исследования	76
3.3.2.	Особенности психопатологических факультативных симптомов у пациентов с мягким когнитивным снижением	86
3.3.3.	Особенности взаимодействия некогнитивных и когнитивных компонентов синдрома мягкого когнитивного снижения	106
Глава 4.	КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОГО РАССТРОЙСТВА	109
4.1.	Динамика когнитивных функций в группах исследования	109
4.2.	Некогнитивные психопатологические симптомы у пациентов с мягким когнитивным снижением в динамике	116
4.3.	Взаимодействие основных и факультативных компонентов когнитивного симптомокомплекса в динамике	122
4.4.	Особенности функциональной активности у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения	129
Глава 5	ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОГНИТИВНОГО РАССТРОЙСТВА	141
5.1.	Типология динамики синдрома мягкого когнитивного снижения	141
5.2.	Структурно-динамические связи компонентов когнитивного расстройства	147
5.3.	Медикаментозный комплаенс в группах исследования. Оценка влияния медикаментозного комплаенса на структуру синдрома когнитивного расстройства	150
5.4.	Терапевтические аспекты мягкого когнитивного расстройства	172
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	179
	Практические рекомендации	193
	ВЫВОДЫ	194
	Список литературы	196
	ПРИЛОЖЕНИЯ	
	Приложение А	254
	Приложение Б	259
	Приложение В	275
	Приложение Г	276

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В настоящее время наблюдается рост заболеваний, ассоциированных с поздним возрастом, лидирующее место среди которых, занимают когнитивные расстройства (Гаврилова С.И., 2006; Калын Я.Б., 2001; Полищук Ю.И. и соавт., 2008; Ястребов В.С., 2001; Пищикова Л.Е., 2015; Колыхалов И.В., 2017; Кекелидзе З.И., Букреева Н.Д., Демчева Н.К., Макушкин Е.В., 2019; Цыганков Б.Д. и соавт., 2018; Oscar L. et al., 2005; Osborne H. et al. 2010; Schneider J., 2005; Apostolova L.G., Cummings J.L., 2008). Длительное время дефицит познавательных функций у пожилых ассоциировался преимущественно с деменцией. Современные биомаркерные концепции объяснили континуальность и непрерывность перехода от «нормального старения головного мозга» к слабоумию через доклиническую стадию и мягкое когнитивное снижение* (Mild cognitive impairment, MCI) (Petersen R.C., 2018; Braak H., Braak E., 1996). Обобщенный метаанализ проспективных исследований подтвердил рост распространенности различных по выраженности когнитивных расстройств с возрастом когорты, составляющей в возрасте 60–64 лет 6,7%, в возрасте 65–69 лет 8,4%, в возрасте 70–74 лет 10,1%, в возрасте 75–79 лет 14,8% и в возрасте 80–84 лет 25,2% (Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J., Getchius T., Ganguli M., Gloss D., Gronseth G., Marson D., Pringsheim T., Day G.S., Sager M., Stevens J., Rae-Grant A., 2018).

*термин «мягкое когнитивное снижение», применяемый в настоящей работе по содержанию идентичен применяемому в международной практике и включенному в классификацию МКБ-10 «легкому» когнитивному снижению (F06.7). Данная терминология поддерживается ведущими отечественными геронтопсихиатрами (С.И.Гаврилова, 2018; Я.Б.Федорова, 2007; Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., 2019).

Масштабное исследование выборки 70-ти летних лиц показало 46-процентную распространенность альцгеймеровских маркеров, при этом по клиническим критериям встречаемость доклинической болезни Альцгеймера составила 9,7%, MCI – 13,1% (Kern Silke, Zetterberg Henrik, Kern Jürgen, Zettergren Anna, Waern Margda, Höglund Kina, Andreasson Ulf, Wetterberg Hanna, Börjesson-Hanson Anne, Blennow Kaj, Skoog Ingmar, 2018). В Российском эпидемиологическом исследовании ПРОМЕТЕЙ (2004-2005г.г.), распространенность когнитивных расстройств у амбулаторных неврологических пациентов составила 73%, что включало субъективно воспринимаемые расстройства (14%), легкие и умеренные когнитивные расстройства (44%), деменцию (25%) (Захаров В.В., 2006).

Степень разработанности темы исследования

По мнению ряда авторов, структура синдрома MCI в наборе компонентов повторяет синдромальное строение деменции, не исчерпываясь дефицитом познавательных функций и оценкой функциональной активности пациентов, а в части случаев включает некогнитивный компонент (Михайлова Н.М., 2000; Гаврилова С.И., 2012; Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И., 2007; Огибалова Т.Б., 2008; Васенина Е.Е., Гуторова Д.А., Смирнова И.М., Левин О.С., 2018). Результаты исследований указывают на весьма высокую распространенность психопатологических симптомов у лиц с додементными когнитивными расстройствами в диапазоне от 35 до 75 – 85% (Monastero R., Mangialasche F., Camarda C., Ercolani S., Camarda R., 2009). Патогенетические связи психопатологических симптомов с когнитивным расстройством окончательно не определены, их относят либо к коморбидным заболеваниям, либо включают в синдромальную структуру когнитивного расстройства. Авторы единодушны в понимании высокого риска трансформации мягкого когнитивного снижения в деменцию при наличии в его структуре психопатологических феноменов (Рощина И.Ф., Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., 2007; Федорова Я.Б., 2007; Palmer K., Berger A., Monastero R., Winblad B., Backman L., Fratiglioni L., 2007; Modrego P., Ferrandez J., 2004; Peters M., Rosenberg P., Steinberg M., Norton M., Welsh-Bohmer K., Hayden

К., Breitner J., Tschanz J., Lyketsos C., 2013; Liew T., 2019). Результаты исследований демонстрируют нейробиологический и клинический континуум между депрессией и альцгеймеровской деменцией, с повышением риска конверсии МСІ в БА на 16,2% (Гантман М.В., 2015; Сафарова Т.П., 2019; Полищук Ю.И., Летникова З.В., Калиниченко Т.П., 2017; Гарганеева Н.П., Шахурова Н.И., Счастный Е.Д., 2009; Селезнева Н.Д., Пономарева Е.В., 2005; XuJ, LiQ, QinW, 2018). Возникновение апатии, ассоциированной со структурной аномалией медиальной лобной области, связывают с риском формирования подкорковой деменции (Tagariello P., Girardi P., Amore M., 2008; Apostolova L., Akopyan G., Partiali N., Steiner C., Dutton R., Hayashi K., Dinov I., Toga A., Cummings J., Thompson P., 2007; Zamboni G., Huey E., Krueger F., Nichelli P., Grafman J., 2008; Williams G., Nestor P., Hodges J., 2005; Massimo L., Powers C., Moore P., Vesely L., Avants B., Gee J., Libon D.J., Grossman M., 2009; Петрова Е.А., Поневежская Е.В., Савина М.А., Скворцова В.И., 2012). Значение психотических симптомов как факторов риска снижения когнитивных функций толкуется неоднозначно, примером исключения является концепция функциональных психозов позднего возраста (Шахматов Н.Ф., 1996; Штернберг Э.Я., 1977; Авербух Е. С., 1969; Громова Н.С., 2015; Громова Н.С., 2017). Современные работы указывают, что психотические расстройства позднего возраста могут потенциально являться проявлениями доклинической и продромальной болезни Альцгеймера (Fischer C., Ismail Z., Youakim J. et al., 2020). Значение психопатологических некогнитивных симптомов при додементных когнитивных расстройствах определяется их тесной коморбидной связью с рядом соматических заболеваний (сахарный диабет, гипотиреоз, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия), выступающих факторами риска в отношении развития когнитивного снижения (Савина, М.А., Петрова Е.А., Кольцова Е.А., 2015; Савина, М.А., Концевой В.А., 2011). Это актуализирует контроль за соматическим заболеванием, что, по мнению, А.Соса и соавт. (2016), может задержать или остановить прогрессирование когнитивного снижения и снизить риск развития деменции у пожилых людей (Coca A., Monteagudo E., Doménech M. et al., 2016). С. Iadecola, R.F. Gottesman (2019) заявляют, что при коррекции

неспецифических факторов риска сердечно-сосудистой патологии снижается риск развития когнитивных заболеваний (Iadecola C., Gottesman R.F., 2019). По мнению Kivipelto M. et al. (2001), ассоциация неблагоприятного течения с соматическим фактором детерминирует необходимость учета выраженности приверженности терапии сопутствующих соматических заболеваний. По мнению ряда авторов, отдельные психопатологические симптомы психического расстройства по-разному влияют на различные факторы, формирующие медикаментозную комплаентность больных (Лутова Н. Б, 2012). Снижение познавательных функций рассматривается как предиктор низкой приверженности терапии (Austin J., Klein K., Mattek N., Kaye J., 2017; Brett C.E., Sykes C., Pires-Yantouda R., 2017; Lima S., Gago M., Garrett C., Graça Pereira M., 2016). Несовершенство диагностических инструментов, затрудняющих раннюю диагностику когнитивных проблем, обуславливает их недооценку как факторов, влияющих на соблюдение режима (Velligan D.I. et al., 2017).

Таким образом, актуальность проблемы мягкого когнитивного снижения определяется его высокой распространенностью у лиц пожилого возраста, неблагоприятным прогнозом в отношении риска конверсии в деменцию. Противоречивы данные о распространенности, прогностической роли психопатологических симптомов при додементных когнитивных расстройствах, их связи с когнитивной и с соматической патологией. Недостаточно данных о комплексных исследованиях медикаментозного комплаенса пациентов пожилого возраста с мягким когнитивным снижением, о влиянии комплаенса на течение когнитивного расстройства, о возможности прогнозирования риска некомплаентности, ее ранней превенции и коррекции в рамках комплексной терапии.

Цель и задачи исследования

На основе сравнительного анализа формирования и развития у лиц пожилого возраста разных вариантов клинико-психопатологической картины синдрома мягкого когнитивного снижения, сочетающегося с психопатологическими

симптомами, разработать алгоритмы диагностики выделенных клинических типов синдрома и психосоциальной коррекции медикаментозного комплаенса.

В связи с поставленной целью определены следующие задачи исследования:

1. Определить основные клинические типы синдрома мягкого когнитивного снижения у представителей пожилого возраста.
2. Проанализировать связи основных когнитивных функций и психопатологических компонентов синдрома мягкого когнитивного снижения.
3. Выявить зависимости между клиническими типами мягкого когнитивного снижения, сопутствующими вариантами психопатологических расстройств и динамикой когнитивного дефицита.
4. Уточнить наиболее негативные прогностические факторы трансформации синдрома мягкого когнитивного снижения в деменцию.
5. Определить влияние медикаментозного комплаенса у лиц пожилого возраста на динамику синдрома мягкого когнитивного снижения и возможные влияния отдельных клинических проявлений данного синдрома на комплаентность пациента.
6. На основе представленного алгоритма диагностики различных типов течения синдрома мягкого когнитивного снижения разработать рекомендации к использованию психосоциальной коррекции фактора медикаментозного комплаенса.

Научная новизна работы

1. Впервые в сравнительном динамическом аспекте изучена синдромальная структура мягкого когнитивного снижения у лиц пожилого возраста, протекающего с факультативными психопатологическими симптомами и без психопатологических симптомов. Изучено место психопатологических симптомов в общей структуре синдрома мягкого когнитивного снижения, выделены психопатологические варианты синдрома (аффективный, психотический, поведенческий, возбуждения), их сочетание с когнитивными симптомами. Выявлено, что различные психопатологические варианты синдрома имеют

различный прогноз для когнитивного функционирования и повседневной активности пациентов.

2. Впервые в структурном единстве описаны типы течения мягкого когнитивного снижения, учитывающие как динамику ведущих компонентов синдрома (когнитивные нарушения и показатели инструментальной повседневной активности пациентов), так и факультативных компонентов синдрома (психопатологических симптомов): благоприятный, средне-прогредиентный, грубо-прогредиентный.

3. Определены внутрисиндромальные взаимосвязи, прогностически неблагоприятные для дальнейшего течения когнитивного расстройства (амнестический тип когнитивного расстройства в сочетании с аффективной либо психотической симптоматикой), способствующие переходу синдрома мягкого когнитивного снижения в деменцию.

4. Впервые показано значение психопатологических симптомов при мягком когнитивном снижении через их связь с медикаментозным комплаенсом, что позволяет рассматривать психопатологический симптом как мишень воздействия для дальнейшего улучшения приверженности терапии лиц с когнитивным расстройством. Показано, что снижение качества комплаенса у лиц с амнестическим и неамнестическим типом когнитивного расстройства коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Выявлено, что выраженность аффективных нарушений, апатии, психотических симптомов коррелирует с низкой комплаентностью пациентов.

5. Выделение медикаментозного комплаенса в самостоятельный фактор, влияющий на течение когнитивного расстройства, позволяет рассмотреть его как самостоятельную мишень терапевтического воздействия с возможностью снижения вероятности перехода мягкого когнитивного снижения в деменцию.

1. В результате проведенного комплексного исследования пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения с психопатологическими симптомами выявлено, что некогнитивные психопатологические нарушения – сложные полифакторные феномены, имеющие различные клинические проявления и неоднородный прогноз как для самого когнитивного расстройства, так и для повседневной функциональной активности пациентов.

2. Выявлено, что синдром мягкого когнитивного снижения наиболее быстро трансформируется в деменцию у пациентов с психопатологической симптоматикой, сопровождающей амнестический тип мягкого когнитивного снижения.

3. Выявлено, что становление отдельных типов течения синдрома мягкого когнитивного расстройства зависит от комплекса клинических факторов: нейропсихологического типа (амнестического, неамнестического), психопатологического варианта когнитивного расстройства (аффективный, психотический, поведенческий, возбуждения) и от степени комплаентности пациента, что учтено при разработке дифференцированного подхода к оказанию помощи этим больным.

4. Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм комплексной этапной диагностики и тактики психосоциальной терапии, включающий раннее выявление предикторов неблагоприятного течения синдрома мягкого когнитивного расстройства, воздействие на управляемые факторы этого риска, что предотвращает переход синдрома мягкого когнитивного снижения в деменцию.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Синдромальная структура мягкого когнитивного снижения многокомпонентна, что обуславливает многообразие как нейропсихологических (амнестический и неамнестический), так и психопатологических (аффективный, психотический, поведенческий) вариантов данного синдрома. Внутрисиндромальные взаимодействия между когнитивными и

психопатологическими симптомами влияют на течение мягкого когнитивного снижения.

2. Динамика синдрома мягкого когнитивного снижения определяется особенностями когнитивных, психопатологических нарушений и функциональной повседневной активностью пациентов. Тип течения синдрома мягкого когнитивного снижения обусловлен скоростью перехода мягкого когнитивного снижения в деменцию. Наиболее прогностически неблагоприятными для дальнейшего течения когнитивного расстройства является сочетание мнестического типа когнитивного расстройства с аффективной либо психотической симптоматикой и снижением инструментальной повседневной активности больных.

3. Структура и выраженность медикаментозного комплаенса у пожилых пациентов с мягким когнитивным снижением различается при разных клинических вариантах синдрома. Выраженность аффективных нарушений, апатии, психотических симптомов коррелирует с низкой комплаентностью пациентов. Снижение качества медикаментозного комплаенса у лиц с амнестическим и неамнестическим типами когнитивного расстройства коррелирует с неблагоприятным прогнозом.

4. Комплексная этапная диагностика типов течения синдрома мягкого когнитивного снижения и тактика психосоциальной коррекции фактора медикаментозного комплаенса, включающая раннее выявление предикторов неблагоприятного течения предотвращают переход синдрома мягкого когнитивного снижения в деменцию.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных в работе результатов основывается на репрезентативности выборки изучаемых лиц, использовании современных методов исследования и подтверждена статистически.

Материалы диссертации неоднократно обсуждены на совместном заседании кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, проблемной комиссии по психиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: Юбилейная научно – практическая конференция с международным участием, конференция, посвященная 35-летию НИИ психического здоровья и 125-летию кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии СибГМУ (Томск, 2016); Всероссийская конференция психиатров «ПСИХИАТРИЯ – ЛЮБОВЬ МОЯ!», посвященной памяти профессора А.О. Бухановского (Ростов-на-Дону, 2016); Всероссийская научно- практическая конференция с международным участием, посвященная 160-летию со дня рождения В.М.Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, (Санкт-Петербург, 2017); Международный конгресс «Психотерапия, психофармакотерапия, психологическое консультирование грани исследуемого» (Санкт-Петербург, 2017); Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины (Томск, 2018); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти профессора Р.Я.Вовина (90-летию со дня рождения (Санкт-Петербург, 2018); IX Croatian Congress on Psychopharmacotherapy (Virtual Congres, 2021); XVII Съезд психиатров России (Санкт-Петербург, 2021); XXIII КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ (Санкт-Петербург, 2021); XXVI Международная научно-практическая конференция «ПОЖИЛОЙ БОЛЬНОЙ. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ» (Москва, 2021).

Внедрение результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования в форме учебно-методического пособия, патента внедрены и используются в рутинной практической деятельности геронтологического кабинета Свердловской областной клинической психиатрической больницы.

Полученные автором данные используются в преподавательской работе на кафедре психиатрии, психотерапии и наркологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в циклах тематического усовершенствования по специальности «Психиатрия».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 6 – в Российских журналах, вошедших в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней ВАК, 1 статья в Российском журнале индексируемом в библиографической и реферативной базе данных SCOPUS, 1 статья в иностранном журнале, индексируемом в библиографической и реферативной базе данных SCOPUS. Подготовлен патент «Схема комплексной оценки когнитивных, психопатологических профилей и функциональной активности лиц старших возрастных групп», опубликовано учебно-методическое пособие.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности ВАК 14.01.06 – психиатрия. В диссертацию включены следующие области исследования: общая психопатология, частная психиатрия, клиника, диагностика, терапия психических расстройств, профилактика психических заболеваний.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 276 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, приложений. Иллюстрирована 61 таблицей (46 таблиц в тексте диссертации, 15 таблиц в Приложении Б), 5 схемами и 34 рисунками. Список литературы включает 439 источников, из них – 192 отечественных и 247 зарубежных.

Глава 1.

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К СИНДРОМУ МЯГКОГО КОГНИТИВНОГО
СНИЖЕНИЯ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

(Обзор литературы)

1.1. Мягкое когнитивное снижение с позиций системного подхода

Современная психиатрия, являясь по своей сути социальной медицинской дисциплиной, нацелена на многомерное, биопсихосоциальное понимание природы психических расстройств и на разработку инструментов управления ими для минимизации вероятности неблагоприятных исходов [46, 47, 66, 68, 72, 84, 120, 139, 152, 154, 170, 178, 232]. Современные демографические, политические, макроэкономические процессы определяют необходимость пролонгации лет здоровой активной жизни с сохраненной социальной активностью субъекта [5, 11, 25, 29, 42, 60, 74, 94, 113, 134, 181, 189, 191, 292, 438]. Интенсивное демографическое старение и увеличение продолжительности жизни ведет к увеличению возраст-специфических заболеваний, одно из лидирующих мест, среди которых, занимают когнитивные расстройства [9, 19, 37, 45, 61, 92, 95, 103, 159, 279, 354, 385, 410]. Длительное время дефицит познавательных функций ассоциировался преимущественно с деменцией, хотя некоторые авторы указывали на предвестники слабоумия, наступающие задолго до его развернутой клинической картины [192]. Создание факторно-динамической модели нейродегенеративного процесса позволило Jack et al. (2010, 2013) обосновать временную последовательность обратной динамики когнитивных функций в старшем возрасте [290, 426]. Это привело к пониманию когнитивного расстройства как клинического континуума, разделенного на фазы с выделением доклинического состояния без клинических проявлений, состояния Mild cognitive impairment (MCI) (мягкого когнитивного снижения) с тонким снижением познания с сохраненной функцией в повседневной деятельности, слабоумия [259, 368, 386, 424, 425]. Амилоидная концепция позволила объяснить континуальность и непрерывность перехода от «нормального старения головного мозга» к болезни Альцгеймера через

доклиническую стадию и легкое когнитивное расстройство [360]. Международной исследовательской группой (IWG) National Institute on Aging and Alzheimer's Disease (NIA-AA) актуализировано значение синдромальной структуры синдрома МСІ и предложено понимание продромальной болезни Альцгеймера, основанное на выделении амнестического типа МСІ и учета амилоидных и тау биомаркеров [212, 415]. В классификационную систему Американской психиатрической ассоциации (DSM-5, 2013) введен термин «нейрокогнитивное расстройство» посредством выделения «легкого нейрокогнитивного расстройства», соответствующего МСІ, и «основного нейрокогнитивного расстройства», напоминающего деменцию [180, 348, 384, 434]. Данный диагностический подход позволил вывести понятие МСІ за пределы болезни Альцгеймера, расширил возможную этиологию синдрома и показал, что старение и когнитивные нарушения не исчерпываются патологией болезни Альцгеймера, поскольку когнитивным нарушениям способствуют аномалии различных белков (кроме амилоида) и сосудистые заболевания [35, 36, 195, 196, 242, 399]. Современные представления о додементных когнитивных расстройствах отражают континуум болезненного процесса, актуализируя необходимость исследования ранних этапов патологического старения ЦНС.

1.1.1. Терминологические границы понятия мягкого когнитивного снижения

Различные подходы к пониманию диагностики, структуры и прогноза додементных когнитивных расстройств привели к их контекстной гетерогенности. По определению R.Petersen et al. (1999, 2001, 2004, 2013), F.Portet et al. (2006), B.Winblad et al. (2004), МСІ – это неврологическое расстройство, включающее когнитивные нарушения, превышающие ожидаемые, в зависимости от возраста и образования человека, но которые не являются достаточно значительными, чтобы мешать инструментальной деятельности в повседневной жизни [317, 319, 323, 324, 361, 363]. Более радикальной точки зрения придерживаются клиницисты, однозначно рассматривающие их с позиций патогенетической и динамической связи с деменцией [67]. Ориентированность на

болезнь Альцгеймера позволило Golomb J., Kluger A., Garrard P. Et al. (2001), Grundman M. Et al. (2004)] указать, что MCI - это «когнитивный синдром, определяемый легкими признаками ухудшения памяти и/или общим когнитивным снижением при отсутствии данных за наличие синдрома деменции и при исключении вероятной связи когнитивного снижения с каким-либо иным церебральным или системным заболеванием, органной недостаточностью, интоксикацией, в том числе, медикаментозной, а также с депрессией или умственной отсталостью» [244, 318]. С.И.Гаврилова (2002, 2018) считает, что современная исследовательская концепция мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment - MCI) родилась из необходимости идентифицировать категорию пациентов с таким ухудшением когнитивных функций, которое представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией и имеет повышенный риск перехода в деменцию в течение ближайших 3-5 лет [21,23].

Таким образом, до настоящего времени отсутствует единое мнение в отношении границ научного определения «легкого/мягкого/умеренного когнитивного расстройства».

1.1.2. Распространенность мягкого когнитивного снижения

Вследствие различных методологических и диагностических подходов к определению недементных форм когнитивных расстройств эпидемиологические сведения о них противоречивы. Обобщенным метаанализом нескольких проспективных исследований подтвержден рост распространенности когнитивных расстройств с возрастом когорты. Согласно оценке всех исследований, с учетом доверительного интервала 95%, распространенность когнитивных расстройств для лиц в возрасте 60–64 лет составляет 6,7%, для лиц в возрасте 65–69 лет - 8,4%, в возрасте 70–74 лет - 10,1%, в возрасте 75–79 лет - 14,8%, в возрасте 80–84 лет - 25,2% [376]. При этом по отдельным странам показатели отличаются от обобщенных данных. Сопоставление результатов исследований в Финляндии и Германии, показало низкие оценки распространенности в целом по когнитивным

нарушениям (6,5%) в этих популяциях. Встречаемость МСІ при этом составила 5,3%. Лейпцигское продольное популяционное, проспективное исследование населения старше 75 лет в целом по выборке выявило встречаемость МСІ 5,1%; в возрастных группах 65-75 лет - 4,7%, 75-79 лет – 5,6%; старше 85 лет в 5,2% [327]. Показатели, представленные американскими учеными, выше: в целом по выборке 18,8%, среди лиц 75-79 лет 14,7%, у 80-84-летних - 22,6, 19%, у лиц старше 85 лет МСІ выявлено в 28,9% случаев. Соотношение страдающих этим расстройством мужчин и женщин сопоставимо (19% и 18,7% соответственно) [325]. Объект исследования, методология организации исследований, оказывают влияние на получаемые результаты. В масштабном исследовании 70-ти летних лиц, рожденных в Гетеборге, исследователями учтены комплексные психоневрологические, когнитивные и соматические показатели, уровни CSF β -амилоида ($A\beta$)₄₂, $A\beta$ ₄₀, общего и фосфорилированного тау. В результате это исследование выявлена крайне высокая распространенность маркеров патологической БА у обследованных (до 46%). Учет лишь клинических критериев указывает на распространенность доклинической БА в 9,7% случаев, а мягкого когнитивного снижения – в 13,1% случаев [369, 379]. Ретроспективным многонациональным и многокультурным исследованием в Северном Манхэттене дана оценка распространенности МСІ в диапазоне 21,8 - 26,9% [254]. По результатам Канадского исследования здоровья и старения распространенность МСІ составляет 16,8% [275]. В исследовании старения, демографии и памяти в Соединенных Штатах получены сопоставимые результаты (18,2%) [377]. Обобщенный диапазон распространенности МСІ, указанный Katz M.J. et al. (2012), составляет в 11-20% [201]. Результатами российского эпидемиологического исследования ПРОМЕТЕЙ (2004-2005г.г.) определена обобщенная распространенность когнитивных расстройств в популяции амбулаторных неврологических пациентов, составившая 73%, включавшая субъективно воспринимаемые расстройства (14%), легкие и умеренные когнитивные расстройства (44%), деменцию (25%) [54]. Французским City Study (2005) выявлены различия в частоте встречаемости МСІ в городской популяции (42,0%) и в сельской

(29,3%) [294]. Помнению Artero S., Ancelin M.L., Portet F., et al. (2008), показатели возраст-групповой встречаемости выше в популяции крупных американских городов [384], чем в менее населенных местностях. Исследованием A. DiCarlo, M.Lamassa, M.Baldereschi et al. (2007), R.C.Petersen et al. (2010) выявлено почти 2-х кратное преобладание мужчин среди страдающих МСІ над женщинами (7,1% и 4,1%) [242, 376]. Однако O.L.Lopez, W.J.Jagust, S.T.De Kosky et al. (2003), T.Hanninen, M.Hallikainen, S. Tuomainen, M.Vanhanen, H.Soininen (2002), E.D. Louis, N. Schupf, J. Manly, K. Marder, M. Tang, R.Mayeux (2005) обнаружили сходную исходную распространенность среди мужчин и женщин [213,371, 377]. По мнению некоторых авторов, распространенность когнитивных нарушений различна у пожилых лиц, проживающих в различных микросоциальных условиях. Встречаемость когнитивных нарушений у жителей домов престарелых превышает показатели общенациональной выборки и составила 67% [231].

Таким образом, додементные когнитивные расстройства, несмотря на противоречивые сведения, часты среди лиц старших возрастных групп. Параметры встречаемости отличаются в зависимости от принципов построения исследований, смещенности выборки, диагностических критериев, положенных в основу отбора участников исследования.

1.1.3. Типология и прогностическая оценка синдрома мягкого когнитивного снижения

Анализ научной литературы показывает, что различие в определениях МСІ отражает гносеологическую эволюцию с переходом от амнезии, как единственно важного признака когнитивного снижения, к расширению перечня диагностических критериев за счет включения в них иных когнитивных симптомов. Поскольку дефицит памяти является клиническим признаком БА, R.C.Petersen et al. (1999), M. Ganguli, H.H.Dodge, C.Shen, S.T.DeKosky (2004), M.Fei, Y.C.Qu, T.Wang, J.Yin, J.X.Bai, Q.H.Ding (2009) применены критерии МСІ с наличием изолированного дефицита памяти (аМСІ – амнестический тип МСІ) [324, 322, 372]. D.A.Bennett, J.A.Schneider (2005), B.Winblad, K.Palmer, M.Kivipelto et al.

(2004) применив более широкое определение когнитивного снижения описали его варианты: однодоменный амнестический дефицит, дефицит в нескольких когнитивных доменах, с ухудшением памяти (мультидоменный амнестический MCI), без (мультидоменный амнестический MCI) [321, 323]. E.D.Huey, J.J.Manly, M.X.Tang et al. (2013) указывают, что хотя MCI может быть первым когнитивным выражением болезни Альцгеймера (AD), он также может быть вторичным по отношению к другим процессам заболевания (то есть другим неврологическим, нейродегенеративным, системным или психическим расстройствам) [249]. Сиднейским исследованием стабильности подтипов MCI и риска их трансформации в деменцию, работами R.O.Roberts, D.S.Knopman (2014) продемонстрирована неоднородность MCI по типам течения с выделением стабильного типа MCI, ревертированного типа MCI с нормализацией когнитивных функций, прогрессирующего типа MCI с усугублением когнитивного дефицита [288]. Учет этиологии когнитивного расстройства позволяет выделить нейродегенеративные когнитивные нарушения, среди которых MCI альцгеймеровского, лобно-височного типа, вследствие болезни телец Леви, Паркинсона, других дегенераций, сочетанного нейродегенеративного процесса [49, 235, 313, 331, 338, 349, 391], постинсультное MCI [55, 193, 366, 431]. Aerts L, Heffernan M. (2017) указывают, что специфичность подтипа и продольная характеристика необходимы для надежной идентификации лиц с высоким риском развития деменции [232]. По мнению E.Mariani, R.Monastero, P. Mecocci (2007), K. Palmer, L.Backman, B.Winblad, L. Fratiglioni (2008), A.J. Mitchell et al. (2008, 2009), амнестический тип MCI имеет высокую прогностическую ценность для выявления лиц с высоким риском развития деменции [310, 320, 329, 330]. Исследованиями R.Roberts et al. (2014) указано на высокий риск конверсии в деменцию многодоменного типа MCI [288]. S.E.O'Bryant et al. (2010) для построения прогностической модели континуума MCI - болезнь Альцгеймера деконструировали MCI и болезнь Альцгеймера в несколько подгрупп/эндофенотипов: воспалительный эндофенотип AD, эндофенотип нейротрофического фактора AD [396]. Другие исследователи предлагают иные

эндофенотипы на основе невропатологии [332, 337], нейровизуализации [230,407], генетики [350], маркеров цереброспинальной жидкости [237]. Panza F, Seripa D, D'Onofrio G, Frisardi V, Solfrizzi V et al. (2011), G.M. McKhann (2011) предложены нейропсихиатрические эндофенотипы AD, включающие депрессию и другие психопатологические симптомы [347, 409].

По мнению ряда авторов, структура синдрома MCI в наборе компонентов повторяет синдромальное строение деменции, не исчерпываясь дефицитом познавательных функций и оценкой функциональной активности пациентов, а в части случаев включает некогнитивный компонент [14, 28, 77, 102, 114]. Выраженному дефициту когнитивных функций могут предшествовать нарушения эмоционального контроля, социального поведения или мотиваций (МКБ-10) [100]. Некоторые авторы считают, что психопатологические симптомы несут ответственность за большую долю страданий пациентов, снижают качество его жизни [162, 225, 408].

1.2. Некогнитивные симптомы при мягком когнитивном снижении

1.2.1. Определение и систематизация некогнитивных симптомов при MCI

По мнению большинства авторов, поведенческие и психопатологические симптомы усиливают микро- и макросоциальное бремя когнитивных расстройств [66, 76,141, 233, 272, 408]. В систематическом обзоре Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. (2009) указано, что в современных определениях MCI больше указаний на познавательное снижение, психопатологические симптомы, рассматриваются, в ряде статей, как коморбидные или вторичные, не имеющие связи с начинающейся болезнью Альцгеймера или иным вариантом патологического старения ЦНС [197]. Однако L.G. Apostolova, J.L.Cummings (2008), B.Stephan, F.Matthews, I.G.McKeith, J.Bond, C.Brayne (2007), R.L.Ownby, E.Crocco, A.Acevedo, V.John, Loewenstein (2006) и другие исследователи указывают, что многие поведенческие и психологические (психопатологические) симптомы присутствуют у лиц с легкими когнитивными нарушениями [211, 256, 265, 309, 311, 339, 346, 400, 404]. Ismail Z., Smith E.E., Geda Y., Sultzer D., Brodaty

H., Smith G., Aguera-Ortiz L., Sweet R., Miller D., Lyketsos C.G. et al. (2016) утверждают, что нейропсихиатрические симптомы (NPS), особенно среди лиц с легкими когнитивными нарушениями, важны при прогнозировании инцидентной деменции [342]. Хотя ряд клиницистов убеждены в отсутствии повышенного риска трансформации синдрома МСІ в деменцию при наличии в его структуре некогнитивных психопатологических расстройств [220, 329, 333, 355, 369]. Некоторые исследования указывают, что наличие даже легко выраженных некогнитивных психопатологических и поведенческих симптомов или хотя бы одного NPS ассоциировано с переходом от легкого когнитивного расстройства к деменции [118, 142, 143, 161, 180, 185, 305, 306, 308, 343, 344, 373]. В метаанализах Diniz B.S.et.al. (2013), Becker E.et.al. (2018) показано, что депрессия и тревога являются факторами риска болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [207, 303]. Согласно исследованиям K.Rascovsky et al. (2011), ранние проявления расторможенности и апатии являются неотъемлемой частью диагностики поведенческого варианта лобно-височной деменции [394]. I. G. McKeith, B. F. Boeve et al. (2017) заявляют, что галлюцинации и бред (даже при отсутствии когнитивных симптомов) являются одними из ключевых диагностических критериев деменции с тельцами Леви [258]. Эти сведения позволили NIA-AA (National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) включить некогнитивные психопатологические и поведенческие симптомы в исследовательские критерии переходной (между когнитивной нормой и МСІ) додементной фазы болезни Альцгеймера [349]. Выявлена неоднородность психопатологических феноменов, возникающих при легком когнитивном снижении, что позволило F.E.Taragano et al. (2008) разработать концепцию мягкого поведенческого нарушения (Mild Behavioral Impairment, МВІ) в противовес нейропсихиатрическим симптомам (NPS), как более выраженным устойчивым психическим нарушениям МСІ [403]. Согласно уточнениям Lang S., Yoon E.J., Kibreab M.et al. (2020), легкое поведенческое нарушение (МВІ) манифестирует в позднем возрасте, устойчивыми нервно-психическими симптомами и является маркером риска развития деменции, часто возникает на этапе субъективного снижения когнитивных функций (SCD)

[316]. F.Sheikh, Z.Ismail, M.E.Mortby et al. (2018) наблюдали МВІ при МСІ в 85,3% случаев, тогда как при SCD мягкие поведенческие нарушения встречались в 76,5%. МВІ было представлено в 77,8% аффективной дисрегуляцией, в 64,4% незначительным снижением импульсного контроля, в 51,7% снижением мотивации, в 27,8% случаев - социальной неприемлемостью отдельных форм поведения, в 8,7% девиантным восприятием или содержанием мыслей [375].

Применение нейропсихиатрического опросника (NeuropsychiatricInventory, NPI) (J.L. Cummings, M. Mega, K. Gray, S. Rosenberg-Thompson, D.A. Carusi, J. Gornbein, 1994) позволило исследователям объединить возможные некогнитивные психопатологические и поведенческие симптомы в домены (аффективный, возбуждения, психотический, поведенческий) с реализацией дальнейшего дименсионального подхода при изучении структуры когнитивного расстройства на додементном этапе болезни [418].

1.2.2. Распространенность психопатологических симптомов при мягком когнитивном снижении

В исследованиях С.И.Гавриловой (1997), Я.Б.Калына (2001) у 67,4% пожилых людей выявлено то или иное психическое нарушение [20, 66]. В доступных научных работах чаще встречается мнение, что пониженная когнитивная функция стойко ассоциируется с более высокой распространенностью поведенческих и психопатологических симптомов [186, 187, 217, 219, 221, 314, 345, 359, 378]. Мета-анализы западноевропейских исследований показывают, что распространенность аффективных расстройств после 65-ти лет составляет 10,0-16,52-17,1%, тревожных расстройств - 2,63%, токсикомании - 11,71% и психозов - 4,7% [198, 200, 228, 253]. По данным D. Seitz, N.Purandare, D.Conn (2010), среди больных деменцией распространенность одного или нескольких поведенческих и психопатологических симптомов составила 78% [393]. Большая часть исследований сосредоточены на изучении распространенности поздней депрессии и деменции, среди лиц старше 60-ти лет. В работе Barua A, Ghosh M.K., Kar N. et al. (2011) указано, что распространенность депрессии в позднем возрасте по всему миру колеблется от

4,7% до 16%, тревожности порядка 11% [374]. В развитых странах распространенность депрессии среди пожилых людей составляет от 0,9% до 49% [226], тогда как в развивающихся странах распространенность составляет приблизительно 21,9% [240, 246, 267, 285, 328, 419]. По мнению D.Seitz, N.Purandare, B.Conn (2010), вариабельность распространенности аффективной патологии еще шире – 14,0-82,0% [393]. Отечественные и зарубежные исследователи убеждены, что существует высокая частота нервно-психических расстройств (Neuropsychiatric Symptoms, NPS) у пациентов с MCI, включая агрессию, возбуждение, депрессию, беспокойство и апатию [41, 51, 115, 165, 197, 217, 222, 401]. В метаобзоре исследований NPS при легких когнитивных нарушениях сообщалось об общей распространенности симптомов в диапазоне 35,0-75,0–85,0% [197]. Это мнение подтверждено результатами национальных исследований. В масштабном AmericanCohortStudy с выборкой более 8тыс. человек старше 70 лет с MCI наиболее распространенными оказались симптомы депрессии (13,1%), раздражительности (11,3%), нарушения сна (10,5%) [306]. Результатами норвежского национального перекрестного исследования распространенности нейропсихиатрических симптомов у пациентов старше 60-ти лет с MCI, умеренной или умеренно-тяжелой альцгеймеровской деменцией установлено, что в целом по группе встречаемость любого NPS составляет 87,2%. При деменции некогнитивные симптомы встречались чаще, чем при легком/умеренном когнитивном расстройстве (91,2% и 79,5% соответственно, $p < 0,001$) [276]. Авторы единодушно указывают, что при MCI по частоте встречаемости депрессивные симптомы, беспокойство и раздражительность оказываются наиболее часто наблюдаемыми, за которыми следуют апатия и возбуждение [401, 402, 421]. В госпитальных выборках пациентов с MCI средняя распространенность любых NPS выше, чем в популяции [198, 253]. В 2-х этапном продольном исследовании когнитивной функции и старения Совета по медицинским исследованиям у лиц 65 лет и старше в Англии и Уэльсе без диагноза деменции (1781 участников) выявлена статистически значимая тенденция к увеличению депрессии, апатии, психоза, возбуждения и раздражительности у лиц с ухудшением когнитивных функций

[222]. G.M.Savva, J.Zaccai и соавторами (2009) выявлено, что возраст и пол также влияют на распространенность психопатологических симптомов, у женщин чаще встречаются депрессия и проблемы со сном, у мужчин - апатия [311].

1.2.3. Механизмы формирования мягкого когнитивного снижения и психопатологических симптомов

С патогенетической точки зрения додементные когнитивные расстройства представляют «немую» доклиническую стадию нейродегенеративного процесса, подтверждением чего являются данные нейростологических исследований. Н. Braak и Е. Braak (1996) определили 6 последовательных этапов нейрофибрилярных изменений ЦНС, сопоставимых с выраженностью когнитивного дефицита при альцгеймеровском процессе (цит.по С.И.Гавриловой, 2018) [21]. Плотность нейрофибрилярных клубков увеличивается в медиальных отделах височных долей и гиппокампе, с тенденцией к распространению на височно-теменные и лобные неокортикальные структуры по мере появления первых клинических признаков когнитивного снижения. Выявлено, что у пациентов с амнестическим типом МСІ в ассоциативных кортикальных слоях снижается синаптическая плотность, высока концентрация τ -протеина, дефицит неприлизина (амилоиддеградирующий фермент), меняется метаболизм β -амилоида, происходит его накопление, что ассоциировано с нарушениями межклеточного взаимодействия и метаболизма нейротрансмиттеров, снижается концентрация ростовых нейротрофических факторов в крови и ЦНС, реактивируется астроглиоз в астроцитах с развитием астроглиальной астении, лежащей в основе снижения гомеостатической поддержки и нейропротекции с дальнейшим нарушением синаптической передачи и гибелью нейронов [59, 176, 214, 229, 236, 237, 296, 380, 415, 436]. Отечественными и зарубежными авторами показано, что формирование легких/умеренных когнитивных расстройств смешанного типа вследствие васкулярно-дегенеративного поражения головного мозга обусловлено влиянием амилоидогенеза и τ -патией на состояние интрацеребрального васкулярного русла и на нейроваскулярную единицу с

развитием хронической гипоперфузии головного мозга [169, 192, 238]. В генезе сосудистых додементных когнитивных нарушений участвует несколько взаимно потенцирующих болезненных процессов, увеличивается число корковых/подкорковых инфарктов, прогрессирующе разряжается белое вещество мозга, нарушается целостность ГЭБ, патологически меняется микроваскулярное русло за счет утолщения базальных мембран, извитости кровеносных сосудов, уменьшения их количества, формирования липогиалиноза глубоких пенетрирующих артерий [39, 55, 90, 111, 127, 234, 262, 270, 382, 390]. Результаты Фрамингемского исследования указывают на роль локализации инсульта в развитии постинсультного когнитивного дефицита (Desmond D. et al., 1996) [257], фактор дегенерации в совокупности с инсультом ведет к формированию смешанного типа когнитивного расстройства (Шахпаронова Н.В. и соавт., 2010; Дамулина А.И., 2015) [39, 185]. Отечественными и зарубежными авторами изучается воспаление, оксидантный стресс и участие иммунной системы ЦНС на ранних этапах патогенеза когнитивных расстройств [17, 62, 64, 73, 176, 357]. Генетические исследования помогают частично понять механизмы формирования когнитивных расстройств. У пациентов с ранним началом интенсивно прогрессирующего дегенеративного процесса выявлено развитие аутосомнодоминантных случаев заболевания, тесно связанное с мутацией в хромосоме 21 (ген белка предшественника – амилоида), гена пресенилин 1, 2, что важно в том числе при развитии сосудистых когнитивных нарушений оказывается значимо [33, 202, 205]. Исследование старения мозга, проведенное в Корее, показало, что аллель *APOE* ε4 может действовать в качестве модератора в отношениях между циклом сна-бодрствования и накоплением Аβ у пожилых людей с когнитивными нарушениями [332]. Снижение ферментативной активности ацетил-холинэстеразы, бутирил-холинэстеразы в плазме крови, наличие биомаркеров болезни Альцгеймера β-амилоида 42 [Aβ₄₂], τ-протеина, фосфорилированного τ в треонине 181 [p_{tau}₁₈₁], τ /Aβ₄₂ и τ₁₈₁ / Aβ₄₂, определяемых в спинно-мозговой жидкости пациентов, расценивается как комплекс биомаркеров ранней диагностики [21, 40, 78, 280].

Исследование T.J.Nohman et al. (2016) надежности комплекса биомаркеров CSF патологии болезни Альцгеймера и поведенческих симптомов, регистрируемых по шкале NPI, для прогноза темпа трансформации нормативного когнитивного функционирования в патологическое старение ЦНС выявило, что совокупный показатель скорости расширения желудочков мозга, объем и функционирование гиппокампа и наличие поведенческих нарушений имеют высокий риск когнитивного снижения в кратчайшие от оценки сроки [215]. Однако, S.Washizuka, T.Joko, D.Sasayama et al. (2016) показали, что поведенческие и психопатологические расстройства имеют специфичный морфологический субстрат, отличный от субстратных нарушений при когнитивных расстройствах. При амнестическом типе MCI атрофия гиппокампа сконцентрирована на головке, у депрессивных пожилых с когнитивной нормой наблюдалась атрофия в срезе тела гиппокампа в 12 мм от миндаины [356]. Работами коллектива авторов, Geda Y.E., Schneider L.S., Gitlin L.N., Miller D.S., Smith G.S., Bell J., Evans J., Lee M., Porsteinsson A., Lanctot K.L. et al. (2013) выявлены некоторые нейробиологические основы NPS, включая лобно-подкорковые контуры и моноаминергическую систему в стволе мозга [345]. Уменьшение объема левого гиппокампа у пожилых пациентов с депрессивными симптомами на этапе додементных нарушений прогнозирует эффект депрессивных додементных симптомов на трансформацию амнестической MCI в деменцию, что позволяет использовать депрессивные додементные симптомы в качестве меры для отбора пациентов с амнестической MCI с высоким риском конверсии в болезнь Альцгеймера [417]. Рядом авторов доказано, что активность биогенного моноамина 5-гидрокситриптамина (5-НТ) (серотонина), как нейромедиатора и нейромодулятора, зависит не только от состояния когнитивных функций, но и множественных доменов BPSD, а специфические изменения в отдельных 5-НТ рецепторах (5-НТR) связаны с гетерогенным проявлением поведенческих и психопатологических симптомов при дегенеративных заболеваниях [395].

Причем, рядом авторов указывается, что представление о биологических коррелятах основных поведенческих и психопатологических симптомов при

когнитивном расстройстве основывается на кластерном подходе к изучению групп некогнитивных симптомов, для каждой из которых характерна своя распространенность и особые биологические корреляты, и психосоциальные детерминанты [283].

1.2.4. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение отдельных психопатологических симптомов

За последние несколько лет большое количество исследований продемонстрировали нейробиологический и клинический континуум между депрессией и БА, исследователями указывается, что поздняя депрессия и тревога связаны со значительными когнитивными нарушениями, являясь факторами риска БА [26, 120, 125, 129, 144, 145, 150, 263, 304, 435], увеличивая конверсию МСІ в БА на 16,2% [336]. В качестве возможных механизмов связи депрессии и дегенерации указывают на гиппокамп-повреждающее действие кортизола [216], микрососудистые поражения белого вещества, атрофию лобных и гиппокампальных образований [12, 43, 86, 136, 315, 366, 432], сокращение серого вещества в двусторонней орбитофронтальной и медиальной лобной коре, субкаллозальной извилине, гиппокампе, парагиппокампе, миндалине, инсуре и передней поясной извилине [228, 236, 250]. Исследованиями показана важная роль глии передней части поясной извилины и дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC) в патофизиологии психических расстройств [280, 298]. Выявлены высокий уровень гомоцистеина при депрессии и деменции, накопление амилоида β -42 при поздней депрессии и дегенерации [289, 422]. LeeQ, XuJ, QinW, et al. (2018) выявили гены, вовлеченные в процесс развития и связывания β -амилоида у пожилых с амнестическим МСІ с выраженными депрессивными симптомами [336]. Изучая молекулярные механизмы, лежащие в основе ассоциации депрессии позднего возраста и повышенного риска развития когнитивного снижения в семи летнем лонгитюдном прижизненном клиническом и постмортальном исследовании, WingoTS, YangJ, FanW, et al. (2020) идентифицировали 4 микроРНК мозга, связанные с поздними депрессивными симптомами [227].

По мнению N.Siafarikas и соавторов (2018), при когнитивном снижении разной степени тяжести наиболее частым NPS является апатия [276]. Многие исследователи связывают возникновение апатии с лобной дисфункцией, структурной аномалией медиальной лобной области с разряжением плотности белого вещества [71,110, 208, 402], увеличением нагрузки нейрофибрилярного клубка в передней поясной извилине коры головного мозга и базальных ганглиях, выраженные сосудистые изменения в лобной доле [210, 260, 397, 398, 400, 417]. F.Panza et al. (2011) сообщили о связи APOEε4 со снижением мотивации в позднем возрасте [347]. L.G.Apostolova et al. (2008), Martinez-Horta et al. (2016) указали на соответствие выраженности апатии со степенью атрофии серого вещества билатерально в передней части поясной коры (поле Бродмана 24) и слева в медиальной фронтальной коре (поле Бродмана 8/9) у пациентов с дегенеративным когнитивным снижением [211, 338]. С теоретических позиций, апатия, снижение эмоционального резонанса обусловлено снижением активности структур поясного медиа-фронтального круга: передней поясной извилины, вентрального стриатума, лимбических структур (миндалиной, гиппокампом, парагиппокамповой извилиной, латеральными отделами гипоталамуса) [15, 119,432]. Однако в ряде исследований не обнаружено значимой атрофии вещества мозга в этих структурах даже при выраженной апатии [243]. Вероятно, столь противоречивые результаты различных исследований свидетельствуют о многофакторности механизмов апатии и структурной неоднородности этого феномена.

С патогенетических позиций, механизм формирования психотических симптомов у пожилых лиц без выраженных клинических признаков когнитивного расстройства толкуется неоднозначно, особенно с точки зрения их возможной прогностической связи с когнитивным снижением, примером тому является концепция функциональных психозов позднего возраста, детально разработанная отечественными геронтопсихиатрами [3,30, 31, 184,188]. До настоящего времени поздние психотические расстройства остаются диагнозами исключения при диагностике нейродегенеративных процессов [370]. C.Fischer и соавторами (2009,

2020) указано на необходимость ревизии границ для психотических расстройств при болезни Альцгеймера, ими разработаны новые критерии консенсуса для психоза при болезни Альцгеймера, где большое внимание уделяется тому, что психотические расстройства позднего возраста могут потенциально являться проявлениями доклинической и продромальной болезни Альцгеймера [277, 382]. Психотические симптомы в прогностическом плане ассоциированы со снижением скорости обработки информации, исполнительных функций и в меньшей степени с показателями памяти и речи [253, 308, 364, 433]. По мнению ряда авторов, психотические расстройства чаще появляются при выраженном когнитивном дефиците, чем на фоне деликатного когнитивного снижения [92, 93]. Указывается на необходимость патологических предпосылок для формирования психотических расстройств со значением профиля нейропсихологических нарушений (выраженные зрительно-пространственные и лобные дизрегуляторные нарушения) [31, 34, 88]. Выявлена тесная связь появления бредовых расстройств и поражения медиальных отделов височных долей, дисбаланса холинергической и моноаминергической восходящих систем, недостаточность холинергической системы, обусловленная дегенерацией ядер Мейнерта, относительным преобладанием дофаминергической и серотонинергической систем [93, 245, 268, 271, 392]. S.A.Bacanu, B.Devlin, K.V.Chowdari et al. (2005), R.A.Sweet, V.L.Nimgaonkar, B.Devlin et al. (2002), И.В.Соколова, А.П.Сиденкова (2015) убеждены, что риск развития психоза при дегенеративных заболеваниях, является наследственным, что генетические вариации, приводящие к когнитивному расстройству и психозу ускоряют раннее прогрессирование нейродегенерации [172, 286, 297]. Результаты J.E.Emanuel и соавт. (2011) указывают на корреляцию психоза с ускоренным когнитивным снижением, частым его формированием на продромальных стадиях инцидентной деменции [427]. E.A.Weamer, J.E.Emanuel, D.Varon et al. (2008) подтвердили, что за один-два года до наступления психоза наблюдается снижение по MMSE [421], поскольку, по мнению R.D.Terryetal. (1991), психоз может быть следствием патологических механизмов болезни Альцгеймера [365]. D.M.Walsh, D.J.Selkoe (2007) заявляют о потере возбуждающих

синапсов в неокортикальных областях при развитии МСІ и психозов вследствие синаптотоксичности, обусловленной самоагрегацией Аβ в растворимые олигомеры [436]. В мета-обзоре более 20 исследований подтверждено, что наличие одного или нескольких эпсилон-4-аллелей гена *APOE-E* повышает риск развития психоза на ранних этапах нейродегенерации [277]. Клинико-нейровизуализационными исследованиями M.S.Rafii, C.S.Taylor, H.T.Kim et al. (2014) подтверждены ассоциация психоза с атрофией правой лобной доли, уменьшением толщины коры в левой орбито-фронтальной, верхней височной и островковой областях [340]. Ряд авторов сообщают об обнаружении областей повышенного метаболизма в ЦНС при сочетании когнитивного снижения и психоза, низкого регионарного мозгового кровотока в правой теменной коре [199, 203, 420]. Исследование позитронно-эмиссионной томографии с использованием рецепторных зондов для оценки дегенерации и психоза, выявило более высокую доступность рецепторов D2 / D3 в полосатом теле при нейродегенерации и психозе, чем при дегенерации без психотических симптомов [299].

Исследований, посвященных воздействию психосоциальных факторов на становление некогнитивных психопатологических симптомов немного. Само название этой группы расстройств «нейропсихиатрические симптомы» детерминирует доминанту биологически направленных исследований, хотя, некоторые авторы не ограничиваются в коррекционных разработках только биологическими видами терапии, а рекомендуют при NPS такие вмешательства, как обучение и тренинги по совладанию с поведенческими проблемами [70, 75, 151, 160, 193, 411, 412]. В отдельных работах указано, что апатия и депрессия могут выступать субъективным ответом на когнитивные проблемы. В поддержку этого мнения авторы приводят результаты собственных исследований, демонстрирующих, что депрессивные симптомы, сопровождающая МСІ изолированно от других психопатологических симптомов, не связаны с продромальной деменцией, а их появление обусловлено психосоциальной причиной [311]. Действительно, в ряде работ показано патогенное влияние средовых, семейных факторов при формировании поздних аффективных, психотических,

невротических расстройств [4, 27, 32, 48, 50, 63, 69, 83, 85, 99, 106, 109, 112, 123, 124, 126, 140, 149, 183]. На значение социально-демографических факторов в становлении NPS при когнитивном снижении указывают некоторые авторы [147, 152, 154, 347]. Работами N.Archeretal. (2007), H.Osborne (2010), R.M. Mendez (2013) и других авторов установлена связь между психопатологическими симптомами у пациентов с синдромом МСІ и коморбидными невротизмом и тревожностью [155, 165, 166, 167, 355, 358, 370]. Напротив, по мнению Л.С.Тутер (2011), в преморбиде пациентов с бредовыми вариантами додементного этапа когнитивной болезни не характерны личностные нарушения в преморбиде и психические нарушения с длительной адаптацией в социальном и семейном плане [179]. Исследователи указывают на активное участие стрессовых обстоятельств и психотравм на формирование психотической и аффективной симптоматики при когнитивном снижении [24, 27, 79, 80, 81, 101, 107, 122, 158, 162, 168, 175]. Опосредованное взаимодействие микросоциальных психотравмирующих факторов с возраст-обусловленными изменениями ЦНС и коморбидными соматическими нарушениями может оказать влияние на формирование психотических симптомов при когнитивном дефиците [22, 171]. В частности, депрессия чаще встречается у женщин и связана со многими факторами риска, включая другие заболевания, низкую социальную поддержку, когнитивные нарушения, инвалидность, предшествующую депрессию и тяжелую утрату [22, 23, 57, 58, 87, 99, 112, 128, 146, 153, 190]. По мнению Л.С.Круглова (2007), следует учитывать комплекс факторов средового воздействия на лекарственную терапию психозов при сосудистых заболеваниях головного мозга с когнитивным снижением: особенности микросоциальной адаптации, личностную тревожность, эмоциональную устойчивость, коморбидные соматические болезни, чувство одиночества при смерти близких людей, сенсорную депривацию при дефиците зрения и слуха [84]. Рядом исследователей указывается, что модифицирующими факторами риска для трансформации додементного расстройства в деменцию при наличии некогнитивных психопатологических и поведенческих расстройств могут выступать сниженная физическая активность и отсутствие физических

упражнений, отсутствие когнитивных тренировок, нарушения питания [105, 117, 193, 200, 254]. Существует мнение, что в дебюте психоза позднего возраста со снижением познавательных процессов весьма значима роль внешних патогенных факторов [159, 160], но на следующих этапах болезни происходит усложнение патогенного комплекса за счет усиления роли нейродегенерации и усложнения морфологического субстрата [154, 171]. Некогнитивным симптомам предшествовала нарушенная способность распознавать выражения лица и способность к социальному познанию [138, 293, 406]. S.A.Ropacki, D.V.Jeste (2005) указывают, что у пациентов с когнитивным расстройством психоз тесно связан с возрастом, продолжительностью сопутствующего и основного заболевания и функциональными нарушениями, тогда как связи для социально-демографических переменных являются слабыми или противоречивыми [388].

Таким образом, отсутствует единый взгляд на патогенез психопатологических симптомов при мягком когнитивном снижении, относительный консенсус достигнут в понимании многофакторности этих симптомов.

Мнения исследователей в отношении прогностического значения нейропсихиатрических симптомов разнятся. В европейском лонгитюдном исследовании влияния некогнитивных симптомов при МСІ на когнитивный прогноз не доказано влияние тревоги на прогрессивность когнитивного дефицита [403]. Однако, по мнению K.Palmer и соавторов (2007), симптомы тревоги могут указать, у каких пациентов с МСІ будет развиваться деменция [369]. В работе P.J. Modrego, J.Ferrandez (2004) отмечено, что повышенный риск развернутой болезни Альцгеймера ожидаем у пациентов с МСІ в сочетании с симптомами депрессии [333]. В то же время в исследовании N.Siafarikas, G. Selbaek и соавт. (2018) не обнаружено повышенного риска болезни Альцгеймера у пациентов с депрессией [276]. О роли апатии в увеличении риска перехода от когнитивных нарушений к деменции свидетельствуют результаты исследований Н.В.Филипповой и соавт. (2018), P.H.Robert и соавт. (2006, 2008), B.Vicini Chilovi и соавт. (2009) [182, 209, 260, 295]. N.Siafarikas, G. Selbaek и соавт. (2018) обнаружили семикратный повышенный риск прогрессирования БА у пациентов с амнестическим МСІ и не

амнестическим МСІ с диагнозом апатия [276]. Т.М.Liew (2020) выявили, что за 12 летний период наблюдения за пожилыми людьми без когнитивного снижения на момент включения в исследование, у 8,1% участников с аффективными симптомами развилась деменция, по сравнению с 5,3% среди тех, у кого нет аффективных симптомов; 8,6% среди участников с симптомами ажитации по сравнению с 5,4% среди участников без таковых; и 18,7% среди участников с психотическими симптомами по сравнению с 5,7% среди участников без таковых [308]. Расчеты показали, что среди участников без психопатологических и поведенческих симптомов за 12-ти летний период наблюдения четверть могла иметь деменцию, при наличии аффективных симптомов на додементном этапе эта продолжительность сократилась до 10,1 года, до 9,1 года при наличии симптомов возбуждения и до 4,1 года при наличии психотических симптомов. Причем аффективные симптомы были связаны с риском развития деменции Альцгеймера, сосудистой деменции и деменции с тельцами Леви, симптомы возбуждения - с деменцией Альцгеймера, лобно-височной долевой дегенерацией и другими подтипами деменции, психотические симптомы оказались связаны со всеми подтипами деменции [308]. При этом ухудшение памяти, без сопровождающих аффективных расстройств, имеет низкую вероятность быть вызванным нейродегенеративной болезнью [96, 393]. Высокие оценки риска психотических симптомов по сравнению с другими NPS при МСІ при прогнозировании деменции выявлено Dietlin S. и соавт. (2019) [341]. По мнению Y.E.Geda, R.O.Roberts, D.S.Knopman, R.C.Petersen, T.J.Christianson, V.S.Pankratz, G.E.Smith, B.F.Boeve, R.J.Ivnik, E.G.Tangalos, W.A.Rocca (2008), галлюцинации или бред у пациентов с МСІ может иметь чрезвычайно высокую прогностическую ценность для предстоящей болезни Альцгеймера, но их распространенность низкая (на додементном этапе - 0,4% пациентов с галлюцинациями и с 2,6% бредом) [378]. Таким образом, неблагоприятное прогностическое значение МСІ, особенно в сочетании с психопатологическими симптомами, определяется высоким риском трансформации в деменцию и значимого снижения функциональной активности больного на додементном этапе.

1.3. Клинические варианты соотношения когнитивных и

психопатологических симптомов при мягком когнитивном снижении

Обзор научной литературы позволяет выделить несколько возможных вариантов соотношения когнитивных и психопатологических симптомов при мягком когнитивном снижении [204, 248]. R.Monastero et al. (2009), H.Chang-Quan et al. (2010), L. Wadsworth et al. (2012), M.Peters et al. (2015), N.Siafarikas et al. (2018), перечисляя факторы неблагоприятного прогноза трансформации МСІ в деменцию, наряду с низким образовательным уровнем отмечают, что поведенческие, психотические, аффективные, иные психопатологические расстройства, а также снижение внимания и социально-бытовой активности, осложняют течение синдрома МСІ, и знаменуют переход от МСІ к деменции [197, 266, 276, 285, 343]. Y.E.Geda, R.O.Roberts, M.M. Mielke et al. (2014) доказывают, что ажитация, апатия, тревога, раздражительность и депрессия являются значимыми предикторами синдрома МСІ, а эйфория, расторможенность, нарушения поведения в ночное время значимы как предвестники неамнестического типа МСІ [217]. На неоднородные механизмы формирования поведенческих и психопатологических симптомов указывает J.O'Brien (2003), заявляя, что при сосудистой и альцгеймеровской патологии формируются разные профили некогнитивных нарушений. Обзор поведенческих симптомов при разных нозологических типах МСІ выявил увеличение депрессии, эмоциональной лабильности, тревоги и апатии при сосудистом заболевании головного мозга по сравнению с амнестическим МСІ, в то время как бред, ошибочная идентификация, блуждание и беспокойство были реже при сосудистом МСІ [353]. Неоднородность психопатологических симптомов проявляется в том, что они приурочены к разным этапам синдрома кинеза когнитивного расстройства. Популяционное британское исследование выявило, что депрессия чаще всего встречается у пациентов с самыми низкими показателями MMSE (17,6%) и чаще встречается при начальном синдроме субъективных жалоб на снижение памяти (14,5%), чем у пациентов без когнитивных расстройств (6%) или другой выраженностью когнитивных нарушений (8,5%) [374]. Однако, ряд

авторов заявляет, что депрессия, психотические симптомы ухудшаются по мере когнитивного снижения и развития болезни Альцгеймера [6, 218, 239, 431]. Данные о связи некогнитивных расстройств с возможным дальнейшим ухудшением когнитивного функционирования противоречивы. Согласно данным обобщенных мета-анализов B.S.Diniz et al. (2013), E.Becker et al. (2018), наличие аффективных симптомов (таких как депрессия и тревога) при МСІ предсказывают альцгеймеровскую и сосудистую деменцию [207, 303], они же включены в диагностические критерии деменции с тельцами Леви (как поддерживающие клинические признаки этой деменции) [258]. Ряд авторов опровергают связь между психотическими симптомами и МСІ, поскольку в их исследованиях не получено убедительных данных о прогностически неблагоприятном влиянии психотических симптомов, возникших до когнитивного снижения на когнитивный прогноз [302, 308].

Значение психопатологических некогнитивных симптомов при додементных когнитивных расстройствах определяется их тесной коморбидной связью с рядом соматических заболеваний и состояний, выступающих факторами риска в отношении развития когнитивного снижения [8, 13, 14, 108, 130, 135, 206, 234, 269, 423, 427]. Кросс-секционное исследование китайских авторов, включавшее более 1300 участников старше 60 лет, показывает, что наличие диабета и нарушения функции почек ухудшает когнитивный прогноз, особенно у пациентов с депрессией [300]. В работах P.M.Mommersteeg, R.Herr, W.P.Zijlstra, S.Schneider, F.Pouwer (2012) показано, что риск развития диабета II типа на 37-60% выше у пациентов с депрессией и ассоциирован с повышенным риском когнитивного снижения и смертностью [287]. Рандомизированное контролируемое голландское исследование эффективности программы борьбы с симптомами депрессии и тревоги у пожилых пациентов с диабетом II типа выявило, что депрессия и беспокойство связаны с плохим контролем гликемии и повышенным риском неблагоприятных сосудистых исходов, ухудшением когнитивных функций и более высокой смертностью у пациентов с сахарным диабетом [91, 261]. Доказанным фактором риска формирования когнитивного снижения является артериальная

гипертензия. В статье «Может ли лечение гипертонии в среднем возрасте предотвратить деменцию у пожилых людей?» А.Соса, Е.Монтеагудо, М. Домэнеч, М.Самafort, С. Сиера (2016) указывают, что гипертония связана с субъективными когнитивными нарушениями, отражающими раннюю фазу длительного патологического процесса, и объективным когнитивным снижением, выступая фактором риска нейродегенерации, что определяет повышенный интерес к взаимосвязи между гипертонией и когнитивным снижением, т.к. контроль артериального давления у лиц среднего возраста может задерживать или останавливать прогрессирование когнитивного снижения и снижать риск развития деменции у пожилых людей [234]. Авторы проблемной статьи С.Иадеккола, R.F.Gottesman (2019) поднимая вопрос: «Предотвращает ли лечение гипертонии когнитивные нарушения?», отвечают, что при коррекции всех факторов риска, не только артериальной гипертонии можно рассчитывать на достаточный эффект [291]. Продолжая эту тему, авторы рекомендуют применять трансдисциплинарный подход для учета всего объема патологии, включая психопатологическую и нейропсихиатрическую оценку в случае, когда речь идет о коморбидных или полифакторных расстройствах, для того, чтобы включить в план коррекционных мероприятий все компоненты болезненного состояния [44, 137, 430].

1.4. Терапевтические подходы к коррекции синдрома мягкого когнитивного снижения, имеющего в структуре психопатологические симптомы

Сведения, в отношении влияния терапии, применяемой для коррекции некогнитивных психопатологических расстройств на когнитивный статус и течение МСІ противоречивы [53, 387]. По мнению И.В.Колыхалова (2018) в силу нерезкой выраженности NPS при МСІ отсутствуют какие-либо стратегии, направленные на лечение некогнитивных поведенческих симптомов, что делает необоснованным применение препаратов, которые назначают пациентам с деменцией, имеющим некогнитивные психические расстройства [77]. Авторами

указывается на необходимость сохранения осторожного баланса между пользой от купирования симптома или поведенческого нарушения и опасностями, связанными с применением большинства психотропных препаратов пожилыми людьми вообще и особенно лицами с когнитивными нарушениями [98, 116, 177, 223, 224, 241, 255, 428, 429, 437]. По мнению ряда исследователей, с риском от самой депрессии, для коррекции которой они применяются и которая является фасадным ранним симптомом дегенерации, и с биологическими механизмами действия самих антидепрессантов [38, 273, 405].

Мнения авторов в отношении риска когнитивного снижения при потреблении бензодиазепиновых транквилизаторов противоречивы. 10-летнее проспективное популяционное когортное исследование (США) пожилых лиц без деменции при поступлении в исследование, посвященное оценке долгосрочных эффектов бензодиазепинов на познавательные функции, выявило небольшое повышение риска развития когнитивного снижения. Напротив, в работе T.Mura, C.Proust-Lima, T. Akbaraly et al. (2013) указан высокий риск развития когнитивного снижения у пожилых, принимающих бензодиазепины в сравнении с общей популяцией [241]. Предположительно лица с продромальной деменцией, даже до постановки диагноза, могут быть более чувствительны к вызванным бензодиазепином острым когнитивным побочным эффектам, что приводит к прекращению приема препарата и низкому уровню его использования [224].

В фундаментальном обзоре, посвященном додементнымнейрокогнитивным расстройствам, С.И.Гаврилова (2018), указывает на недостаточную эффективность превентивных подходов, применяемых в настоящее время (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин, НПВС, статины, токоферол, препараты Гинко Билоба и т.д.) [21]. По представлениям С.И.Гавриловой, И.В.Колыхалова, Я.Б.Федоровой (2010), целесообразен переход к новым терапевтическим стратегиям, направленным на усиление эндогенной системы защиты и восстановление мозга с помощью медикаментозных средств с мультимодальной (нейропротективной, нейрометаболической и нейротрофической) активностью, например пептидного препарата с нейротрофиноподобными свойствами –

Церебролизина [18]. В ряде исследований обнаружено его положительное влияние на поведенческие и психопатологические симптомы деменции [16, 34, 89, 147, 194], показано, что применение Церебролизина снижает выраженность астенического синдрома и депрессии как у лиц ЦВБ, так и у пожилых больных депрессией [88]. Я.Б. Калын и соавт. (2014), подтвердили значимую редукцию депрессивных расстройств у пожилых, в том числе с умеренным когнитивным расстройством, применив мультимодальную терапию, сочетающую лечение антидепрессантом и препаратом с нейротрофическим механизмом действия [177].

Понимание системной природы синдрома мягкого когнитивного снижения, включающего психопатологические симптомы, обуславливает необходимость учета всего комплекса биопсихосоциальных факторов, потенциально участвующих в формировании и поддержании болезненной симптоматики [164]. Однако, сведения об эффективности психосоциальной терапии для коррекции психопатологических симптомов при МСІ противоречивы. Датское многоцентровое рандомизированное исследование эффективности психосоциального вмешательства у пациентов с продромальной болезнью Альцгеймера показало отсутствие результатов от психообразовательных программ пациентов и ухаживающих лиц, предлагаемых в течение 12 месяцев. Также не получено подтверждения эффективности от мер хорошо структурированной социальной поддержки. Небольшой положительный эффект зафиксирован в отношении снижения прогрессивности трансформации МСІ в деменцию у пациентов с хорошей коррекцией депрессии, которая выявлена на ранних этапах болезни [421].

Поскольку перечень факторов риска в отношении когнитивных расстройств велик (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гиповитаминоз D и т.д.) ряд авторов предлагают учитывать фактор медикаментозного комплаенса, поскольку он дает возможность контролировать риски от коморбидной патологии [156, 247, 389]. J.Gold, A.Shoaib, G.Gorthy, G.T. Grossberg (2018) на примере пациентов с гиповитаминозом D показали связь депрессии, ассоциированного с ней низкого медикаментозного комплаенса и

быстро прогрессирующей деменции [423]. По мнению А.П.Сиденковой и соавторов (2019), эффективность терапии, назначаемой для коррекции факторов риска когнитивного снижения, зависит не только от фармакологических свойств лекарственного средства, но и от комплаенса пациента. Пациентский комплаенс рассматривается авторами как количественно исчисляемое и поведенчески реализованное отражение лечебного взаимодействия, преломленное через призму индивидуально-личностных особенностей пациента, что в условиях когнитивной болезни обуславливает необходимость учитывать психопатологические особенности больного, психосоциальные характеристики его окружения, культуральные особенности, особенности контакта с врачом, уровень образованности врача, качество оказания помощи [48, 82, 131-133, 157,163]. Н.Б.Лутовой (2012) высказывается мнение, что отдельные психопатологические симптомы психического расстройства по-разному влияют на различные факторы, формирующие комплаентность больных [97]. В работах И. Б.Бовина, А.В.Якушенко (2015), D. Kamaradova et al. (2016), указана негативная роль стигматизации на выраженность медикаментозного комплаенса вне зависимости от вида психического расстройства [10, 247]. По мнению Ф.Р.Банщикова (2006), М.Ю.Сорокина и соавторов (2016) уровень мотивации, личностные факторы и особенности когнитивного функционирования оказывают наибольшее значение на уровень медикаментозного комплаенса [7, 173, 174]. Наблюдения Н.Н.Прокопчук, Н.В.Скребцовой (2013), М.С.Tairney (2012) подтверждают, что качество приверженности терапии снижается по мере выраженности когнитивного дефицита [130, 383]. Снижение познавательных функций рассматривается рядом авторов как предиктор низкой приверженности терапии [1, 2, 163, 231, 293, 312]. Несовершенство диагностических инструментов, затрудняющее раннюю диагностику когнитивных проблем, обуславливает их недооценку как факторов, влияющих на соблюдение режима [222, 383]. На корреляцию исполнительских функций и комплаенс обратили внимание D. Smithetal. (2017), D.Rohdeetal. (2017) [196, 264]. М.С.Tairney et al. (2012) установили, что низкие баллы по пунктам «память» и «инициация/персеверация» шкалы DRS (DementiaRatingScale) в

сочетании с высокими баллами по пункту «концептуализация» повышают вероятность несоблюдения врачебных рекомендаций [383]. S.Lima с соавт. (2016) указали, что терапевтическая методика «осознанность» (mindfulness), важный для понимания пациентами последствий болезни (в том числе на ранних этапах болезни Альцгеймера), способствует поддержанию потребности выполнять терапевтические предписания [312].

Таким образом, анализ научной литературы выявляет недостаточную проработанность проблемы синдрома мягкого когнитивного снижения с психопатологическими симптомами, отсутствие единого понятийного и методологического подходов к ее решению. Обзор научной литературы демонстрирует разрозненность и противоречивость мнений исследователей на проблему, хотя исследователи единодушны в ее высоком медицинском, социальном значении. Многофакторность синдрома мягкого когнитивного снижения и включенных в его синдромальную структуру психопатологических симптомов приводит к необходимости учитывать многообразие патогенных механизмов, разрабатывать комплексные программы по его диагностике, оценке динамики, коррекции.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на базе кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН О.П.Ковтун). Сроки проведения исследования 2016 - 2021 годы.

В основе методологии настоящего диссертационного исследования лежит системный подход, что позволяет рассмотреть объект исследования – синдром

мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment- MCI) как целостный комплекс взаимосвязанных элементов, участвующих в его синдромокинезе. Критерии синдрома мягкого когнитивного снижения определены в соответствии с критериями MCI, сформулированными экспертами Institute for Aging and Dementia (2001) [244]. В настоящей работе использование термина «мягкое когнитивное снижение», по содержанию идентично применяемому в международной практике и включенному в классификацию МКБ-10 «легкому» когнитивному снижению (F06.7). В МКБ-10 (WHO, 1992) рубрика «Мягкое когнитивное снижение» отсутствует, наиболее близка к ней рубрика «Легкое когнитивное расстройство (F06.7), предполагающая наличие четкого этиологического фактора (инфекционного, травматического и др.) центрального или системного характера. В русскоязычной литературе наряду с термином MCI используется термин «Умеренное когнитивное расстройство» (УКР), критерии которого были сформулированы R. Petersen. УКР - это снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с преморбидным уровнем, которое выходит за рамки возрастной нормы, вызывает субъективное беспокойство, подтверждается объективными (нейропсихологическими) методами исследования, но не достигает выраженности деменции [362, 367], что фактически совпадает с определением MCI. Клинико-динамическое исследование мягкого когнитивного снижения с некогнитивными психопатологическими симптомами осуществлялось последовательным решением задач, поставленных в данной работе.

Проведено сравнительное динамическое бесповторное наблюдательное исследование 264 лиц с мягким когнитивным снижением. Участниками исследования явились пациенты геронтопсихиатрического кабинета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловской областной клинической психиатрической больницы», пациенты поликлинического приема муниципального бюджетного учреждения «Центральной городской клинической больницы № 6» города Екатеринбурга. Все участники исследования - жители города Екатеринбурга и Свердловской области.

Критерии включения в исследование:

1. Пожилой возраст 60-75 лет.
2. Диагноз «Мягкое когнитивное снижение» в соответствии с операциональными критериями МСІ, сформулированными J.Golombи соавт.(2001, 2004) в Клиническом руководстве по МСІ [244, 281]:
 - а) жалобы больного на легкое снижение памяти, либо иной познавательной функции, подтверждаемые информантом;
 - б) итоговый балл по «Краткой шкале оценки психического статуса» (Mini-Mental State Examination, MMSE) 25 - 27 баллов (Folstein M.F. et al., 1975) [274];
 - в) уровень мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Decline (Mild Cognitive Impairment) по «Шкале глобального ухудшения» (Global Deterioration Scale, GDS) (Reisberg B.,Ferry S. et al. , 1982) [414];
 - г) итоговый балл 0,5 по «Клинической ранговой шкале деменции» (Clinical Dementia Rating, CDR) (Morris J.C.,1993) [335];
 - д) сохранность способности к повседневной активности, возможно легкое снижение в инструментальной повседневной активности.

Критерии невключения в исследование:

1. Диагноз деменции.
2. Иные психические расстройства помимо когнитивных в анамнезе.
3. Декомпенсация сопутствующих расстройств не менее 0,5 месяца до включения в исследование.

2.1. Характеристика материала исследования

В соответствии с обозначенными критериями включения/невключения в настоящем исследовании приняло участие 264 пациента, распределенных на 2 исследовательские группы – основную и сравнения. При наличии психопатологических симптомов пациенты распределялись в основную группу исследования, отсутствие психопатологических феноменов позволяло включить пациентов в группу сравнения. В основную группу включено 189 пациентов с мягким когнитивным снижением (МСІ), в группу сравнения - 75 пациентов с МСІ.

Проведены повторные оценки через 12 месяцев 239 участникам исследования, через 24 месяца - 217 участникам исследования.

Сопоставление исходных социально-демографических и клинических данных участников исследования с применением методов описательной статистики обусловило репрезентативность выборки исследования. Основные половозрастные показатели участников исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Пол и возраст участников исследования
(Pearson's Chi-Square).

Группы Исследования	Пол				Медиана возраста (перцентиль) (годы)
	Мужчины		Женщины		
	Абс.	%	Абс.	%	
Основная группа, n = 189	30	15,9	159	84,1	69,0 (62,50÷73,00)
Группа сравнения, n = 75	14	18,7	61	81,3	68,0 (61,00÷72,00)

Для оценки значимости различий между показателями, указанных в соответствующих таблицах применен непараметрический метод – расчет критерия согласия Пирсона (Pearson's Chi-Square). Основная и сравнительная группа исследования сопоставимы по половозрастным показателям: $p=0,586$ (пол), $p=0,485$ (возраст). Подавляющее большинство участников обеих групп – женщины, что характеризует выборку настоящего исследования как смещенную, поскольку в единичных популяционных исследованиях встречаемости МСІ указывается на сопоставимость соотношения мужчин и женщин, страдающих этим расстройством (Ward A., et al., 2012; Busse A., et al. 2006) [325, 326].

На момент вступления в исследование большинство участников исследования являлись пенсионерами по старости: в основной группе 120 чел. (63,5%), в группе сравнения 49 чел. (65,3%); пенсионерами по инвалидности: в основной группе 30 чел. (15,9%) (III группа), инвалиды II группы 4 чел. (2,1%), в группе сравнения инвалиды III группы 12 чел. (15,2%); продолжали трудиться в основной группе 35 чел. (18,5%), в группе сравнения 14 чел. (18,7%). Сведения о семейном положении участников исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Семейное положение участников исследования

(Pearson Chi-Square).

Группы Исследования	Женат		Холост		Вдов		Разведен		Всего
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Основная группа, n = 189	119	63,0	16	8,5	9	4,8	45	23,8	189
Группа сравнения, n = 75	41	54,7	4	5,3	5	6,7	25	33,3	75

p=0,320

Практически половина участников групп исследования - 105 чел. (55,5%) основной и 37 чел. (49,3%) группы сравнения проживали с супругом; с супругами и другими родственниками проживали 12 человек основной группы (6,3%) и 6 человек (8,0%) группы сравнения; в семье детей жили 16 участников основной группы (8,5%); в семье других родственников 2 чел. (1,1%) из основной группы; проживали одиноко 54 чел. (28,6%) из основной группы и 32 чел. (42,7%) группы сравнения. Образовательный уровень участников исследования представлен в таблице 3.

Таблица 3.

Образовательный уровень участников исследования

(Показатель достоверности различий Pearson's Chi-Square).

Группы исследования	Наивысший индивидуальный уровень образования участников исследования					P
	Высшее	Неоконче нное высшее	Среднееспе циальное	Полноесред нее	Неполноес реднее	
Основная гру ппа, n=189	47,1	5,3	41,8	3,7	2,1	0,286
Группа сравне ния, n=75	61,3	5,3	30,7	1,3	1,3	

p=0,286

Значимых отличий по уровню наивысшего образования участников групп исследования нет ($p > 0,05$). Большая часть представителей обеих групп имели высшее или среднее специальное образование: суммарно в основной группе – 178

человек (94,2%) и 73 человека в группе сравнения (97,3%). Лиц с начальным образованием и малограмотных среди участников исследования не было.

Для отбора в исследование пациентов проводилась поэтапная стандартизированная оценка их когнитивных функций и общего функционирования пациентов. Состояние когнитивных функций оценивалась с помощью «Шкалы краткой психической оценки» (Mini-Mental State Examination, MMSE) и Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCa), что позволило ранжировать степень когнитивного снижения. Отсутствие деменции подтверждалось соответствием состояния пациента уровню мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Decline (Mild Cognitive Impairment)) по шкале GDS. При оценке по «Клинической ранговой шкале деменции» (Clinical Dementia Rating, CDR) итоговый балл составил 0,5, что также исключало деменцию.

На этапе включения в исследование при первичной оценке медиана итогового балла по шкале MMSE у пациентов основной группы составила 26,000(26,000÷27,000). Аналогичные показатели группы сравнения 26,000(26,000÷27,000). Выборка непараметрическая, применен расчет статистического критерия Mann-Whitney Test для оценки различий между двумя группами исследования, которые являются по отношению друг к другу независимыми выборками. Коэффициент достоверности $p=0,623$, что свидетельствует об отсутствии статистических отличий между основной группой и группой сравнения на момент включения в исследование.

Суммарный итоговый балл по шкале MoCa у пациентов основной группы составил 21,000(21,000÷22,000), в группе сравнения данный показатель составил 21,000(21,000÷22,000) ($p=0,180$) (Mann-Whitney Test). То есть группы исследования при первоначальном обследовании были сопоставимы по когнитивным показателям.

Вышеуказанные результаты заполнения когнитивных шкал (суммарный итоговый балл) соответствуют мягкому когнитивному снижению, достигающему выраженности преддементных когнитивных нарушений (Folstein M.F. et al., 1975)

у всех участников настоящего исследования, что соотносится с критериями включения в исследование [274].

Анализ результатов заполнения шкалы MoCa позволил определить индивидуальный когнитивный профиль каждого пациента и диагностировать клинический тип синдрома мягкого когнитивного снижения, выделив его амнестический и неамнестический типы (Рис.1,2).

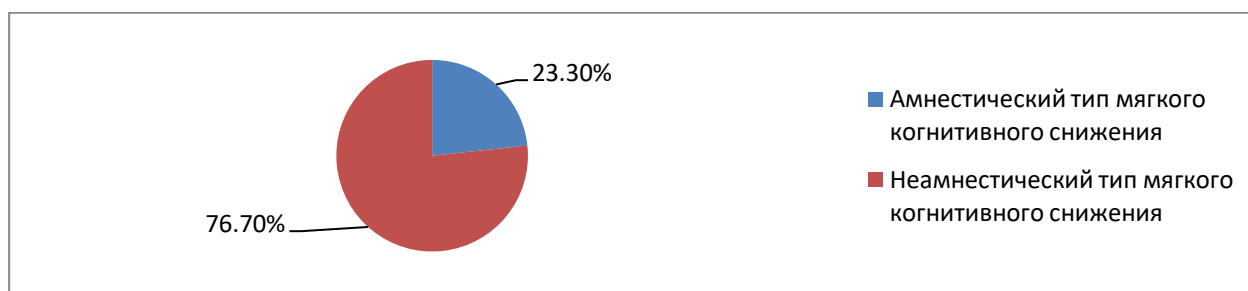


Рисунок 1. Клинические типы мягкого когнитивного снижения в основной группе.

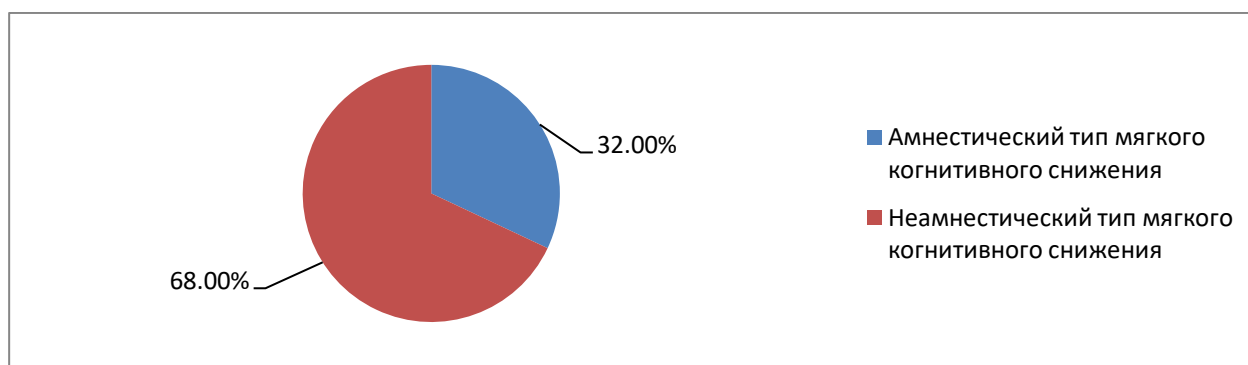


Рисунок 2. Клинические типы мягкого когнитивного снижения в группе сравнения.

Определение клинических типов мягкого когнитивного снижения позволило выделить клинические подгруппы в группах исследования, что способствует реализации задач, поставленных перед исследованием. Таким образом, сформированы амнестическая подгруппа в основной группе и в группе сравнения и неамнестическая подгруппы в основной группе и в группе сравнения. Для подтверждения репрезентативности групп проведено сравнение основных социально-демографических показателей между подгруппами (Таб. 4,5).

Таблица 4.

Сопоставление половозрастных показателей между амнестической и неамнестической подгруппами.

Социально-демографический показатель		Подгруппы			
		Амнестическая		Неамнестическая	
		Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=24)	Основная группа (n=145)	Группа сравнения (n=51)
Пол	Мужчины	8 (18,2%)	1 (4,2%)	22 (15,2%)	13 (25,5%)
	Женщины	36 (81,8%)	23 (95,8%)	123 (84,8%)	38 (74,5%)
Fisher's Exact Test		0,144		0,135	
Возраст		64(57,25÷71,0)	66,5(61,0÷72,0)	69(64,0÷74,5)	68(64,0÷72,0)
Mann-Whitney Test		0,269		0,239	

$p > 0,05$

Таблица 5.

Образовательный уровень пациентов с амнестическим и неамнестическим типами мягкого когнитивного снижения.

Уровень образования	Подгруппы			
	Амнестическая		Неамнестическая	
	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=24)	Основная группа (n=145)	Группа сравнения (n=51)
Высшее	19 (43,2%)	14 (58,3%)	70 (48,3%)	32 (62,7%)
Неоконченное Высшее	3 (6,8%)	1 (4,2%)	7 (4,8%)	3 (5,9%)
Средне-специальное	17 (38,6%)	8 (33,3%)	62 (42,8%)	15 (29,4%)
Полносреднее	3 (6,8%)	0 (0,0%)	4 (2,8%)	1 (2,0%)
Неполносреднее	2 (4,5%)	1 (4,2%)	2 (1,4%)	0 (0,0%)
Pearson Chi-Square	0,613		0,392	

Сравнение амнестических и неамнестических подгрупп групп исследования по основным социально-демографическим показателям не выявило значимых статистических отличий ($p > 0,05$).

Сравнение количественных когнитивных показателей при первичной оценке (начало исследования), представленных суммарными баллами по шкалам MMSE и MoCA представлено в таблице 6.

Таблица 6.

Первичные суммарные показатели когнитивных шкал при амнестическом и неамнестическом типах мягкого когнитивного снижения.

Итоговые баллы когнитивных шкал	Подгруппы			
	Амнестическая		Неамнестическая	
	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=24)	Основная группа (n=145)	Группа сравнения (n=51)
MMSE	26,000 (25,250÷26,750)	26,000 (25,250÷27,000)	26,000 (26,000÷27,000)	26,000 (26,000÷27,000)
Mann-Whitney Test	0,819		0,525	
MoCa	22,000 (20,000÷22,000)	22,000 (19,250÷23,000)	21,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (21,000÷ 22,000)
Mann-Whitney Test	0,773		0,123	

$p > 0,05$

Суммарные баллы, полученные при заполнении когнитивных шкал MMSE и MoCa, сопоставимы у пациентов амнестических и неамнестических подгрупп основной группы исследования и группы сравнения ($p > 0,05$).

При включении в исследование все пациенты находились в стабильном соматическом и неврологическом состоянии, что являлось одним из условий участия в исследовании. В случаях перенесенных верифицированных, документально подтвержденных экзогенных поражений (нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, нейроинфекций) их давность составила от 1 до 10 лет.

Таким образом, оценка основных социально-демографических показателей (возраста, пола, уровня образования, социального статуса при включении в исследование), клинического типа и выраженности когнитивного расстройства, соматического состояния пациента на момент обследования показала сопоставимость групп исследования.

2.2. Характеристика методов исследования

Для выполнения поставленных задач в настоящем исследовании применены клинический, клинико–психопатологический, психометрический, статистический методы. Пациенты для включения в исследования отбирались методом простого

бесповторного отбора. Информация о каждой единице отбора подвергалась личному клиническому наблюдению автора исследования. Изучались медицинские документы пациентов (медицинская карта амбулаторного больного, выписки эпикризы, материалы стандартизированного интервью, направленного на сбор данных о структуре личности и соматическом и психиатрическом анамнезе). Основным методологическим принципом настоящего исследования явился системный комплексный подход, позволяющий изучать взаимосвязанные динамичные клинические и психосоциальные феномены, что необходимо для решения задач исследования. Комплексный подход реализован включением клинико-анамнестического, клинико-психопатологического, клинико-динамического и клинико-катамнестического исследований. Все клинические оценки произведены в первую половину дня.

Основным инструментом данного исследования явилась «Карта стандартизированного описания лица с когнитивным расстройством» (далее «Карта...»)(Приложение А), разработанная в соответствии с задачами настоящего исследования. «Карта стандартизированного описания лица с когнитивным расстройством» содержала основные социально – демографические сведения о пациенте, отражала структуру и динамику когнитивных и некогнитивных психопатологических расстройств, примененные терапевтические методики

Оценка состояния когнитивной сферы

Для оценки тяжести когнитивного снижения в «Карту..» был включен итоговый балл «Краткой шкалы оценки психического статуса» (Mini – Mental State Examination, MMSE) (M.F. Folstein 1975) [274], явившийся результатом суммы ответов 6-ти подразделов шкалы: ориентировка во времени, ориентировка в месте пребывания, восприятие, концентрация и счет, память, речевые функции: название предметов, повторение сложного предложения, 3 – х этапная команда, чтение, письмо, копирование рисунка. Шкала MMSE применена на этапе отбора пациентов в исследование и для оценки когнитивной динамики. Поскольку MMSE не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью в отношении недементных когнитивных расстройств, для оценки когнитивных функций

участников исследования применена Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCa) [307, 416], разработанная для применения на додементном этапе когнитивных расстройств, позволяющая оценить различные аспекты когнитивной деятельности (внимания, исполнительных функций, кратковременной памяти и воспроизведения, речи, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации во времени и пространстве), что способствовало определению амнестического и неамнестического типов мягкого когнитивного снижения.

Для оценки первичного нарушения запоминания, специфичном для амнестического типа мягкого когнитивного снижения применен «Тест 12-тислов», включающий помимо предъявления вербального материала, интерферирующее задание с последующим отсроченным воспроизведением [56].

Для оценки исполнительной функции и подтверждения дизрегуляторного характера когнитивных нарушений при неамнестическом типе мягкого когнитивного снижения применена «Батарея лобной оценки» (Frontal Assessment Battery, FAB), предназначенная для скрининга деменций с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, включающая субтесты «Концептуализация», беглости речи, динамического праксиса, простую реакцию выбора, усложненную реакцию выбора, исследование хватательных рефлексов [413].

Оценка психопатологических расстройств

Информация о психопатологических симптомах, выявляемых у пациентов основной группы, внесена в «Карту стандартизированного описания лица с когнитивным расстройством» соответствии с результатами заполнения «Нейропсихологического опросника» (Neuropsychiatric Inventory, NPI) (J.L. Cummings, 1997) [251]. Применение NPI позволило фиксировать не только наличие/отсутствие психопатологических симптомов, но и стандартизированно определить частоту их встречаемости, дезадаптирующее влияние на микросоциальное окружение пациента.

Для выявления депрессивной симптоматики и ее количественной оценки

использовалась Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), для оценки выраженности тревоги применена Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) [284].

Оценка функциональной повседневной активности пациента

В начале исследования функциональная активность участников исследования определена с помощью шкалы Global Deterioration Scale (GDS) [414], позволяющей оценить функциональные возможности респондента и соответствующую стадию когнитивного расстройства. Инструментальные виды повседневной жизнедеятельности (активность в быту) оценивались посредством применения «Шкалы оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни» (Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale, IADL) [278, 282].

Для оценки комплаентности заполнялся опросник «Уровень комплаенса» позволивший выделить общую, социальную, поведенческую и эмоциональную комплаентности пациентов. (Кадыров Р.В. и соавт., 2014) [65]. На этапе апробации работы для определения уровня медикаментозного комплаенса в открытых клинических условиях в качестве скрининга определения медикаментозного комплаенса применялся опросник «Уровень комплаенса» (шкала Мориски – Грина) (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4) [334].

Катамнестическая оценка состояния наблюдаемых лиц через год (12 мес.) и через 2 года (24 мес.) позволила реализовать проспективный характер исследования. Повторно оценивались состояние когнитивных функций (заполнялись шкалы MMSE, MoCa), наличие психопатологических расстройств (NPI, HAM-D, HAM-A), уровень функциональной повседневной активности пациентов (IADL).

Расчет статистических данных по полученным результатам осуществлялся с помощью статистической компьютерной программы Statistica 7 for Windows. Количественные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для оценки значимых различий качественных (параметрических) показателей применялся критерий согласия Пирсона – χ^2 (Pearson's Chi – Square), для оценки статистически значимых различий количественных показателей, не подчиняющимся нормальному распределению, применялись непараметрический t – критерий Манна – Уитни (Mann Whitney Test), точный метод Фишера (Fisher's

Exact Test) с расчетом одно- и двустороннего варианта (Sig. 1-sided, Sig. 2-sided), для оценки статистически значимых различий изменений парных показателей применялись тест МакНимара (McNemartest), тест Вилкоксона (Wilcoxon'stest). Корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена (r) позволил выявить корреляционные связи между показателями. При сравнении данных определялась достоверность различий между группами наблюдений – «Р». Достоверность различий определялась значимой при уровне $P < 0,05$. При $P \geq 0,05$ различия считались незначимыми. Применение метода порядковой регрессии позволило исследовать факторное влияние нескольких независимых переменных (тип МСИ, наличие/отсутствие психопатологических симптомов, комплаенс) на зависимую переменную (тип динамики МСИ) и позволило прогнозировать значения одной переменной (зависимой), учитывая значения одной или нескольких других (независимых) переменных. Рисунки выполнялись с помощью «MicrosoftExcel», «MicrosoftWord».

Глава 3.
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА МЯГКОГО
КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ С НЕКОГНИТИВНЫМИ
ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ

Проведено сравнение синдрома мягкого когнитивного снижения с некогнитивными симптомами и синдрома мягкого когнитивного снижения без факультативных психопатологических симптомов.

Исследование клинико-динамических особенностей синдрома мягкого когнитивного снижения осуществлено с учетом его клинических вариантов (амнестический и неамнестический типы).

Анализ доболезненных личностных особенностей пациентов, возраста начала и темпа течения расстройства, социального статуса, семейной отягощенности по деменциям и иным психическим расстройствам основан на информации, полученной от пациентов или их родственников. Проведено сравнение объема терапии до включения в исследование. Документальными источниками информации явились «Медицинские карты амбулаторных больных».

Для исключения самостоятельного влияния соматического фактора на изучаемые расстройства введен критерий невключения в исследование - декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний.

3.1. Факторы predisпозиции и преморбидные особенности пациентов с мягким когнитивным снижением

В сравнительном аспекте изучены факторы predisпозиции, выявленные у лиц, участвующих в исследовании, и преморбидные личностные особенности пациентов. Рассмотрен ряд факторов анамнестического характера, присущих каждому отдельному участнику настоящего исследования. Оценивались семейная отягощенность, преморбидные личностные особенности пациентов, сопутствующая соматическая и неврологическая патология, длительность болезни, объем терапии до включения в настоящее исследование.

Анализ сведений о наличии или отсутствии психических расстройств, в том числе деменций, у родственников первой и второй степеней родства показал, что у большинства участников основной группы исследования и группы сравнения отсутствовала информация о встречаемости психопатологии у близких родственников (Таб.7).

Таблица 7.

Отягощенность семейного анамнеза участников исследования психическими заболеваниями родственников
(Показатель достоверности различий Pearson's Chi-Square).

Группы исследования	Отягощенность семейного анамнеза психическими расстройствами								Всего
	Неотягощенна		Отягощена деменцией родственником в 1-й и 2-й степеней родства		Отягощена со стороны дальних родственников в деменцией		Отягощена другими психическими расстройствами		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Основная группа	97	51,3	52	27,5	31	16,4	9	4,8	189
Группа сравнения	50	66,7	18	24,0	7	9,3	0	0	75

$p=0,047$

У лиц с мягким когнитивным снижением, сопровождаемым некогнитивными симптомами, среди близких и дальних родственников достоверно чаще

встречалось слабоумие в пожилом возрасте, суммарно в 43,9% против 33,3% в группе сравнения ($p < 0,05$). Отягощенность другими психическими расстройствами (психотические расстройства, аффективные расстройства, алкоголизм) в основной группе выявлена в 4,5%, в группе сведения о наследственной отягощенности психической патологией отсутствовали. У пяти пациенток из основной группы в роду выявлялись аффективные расстройства, трое сообщали о случаях поздних психотических расстройствах у их старших родственников, пятеро - об алкоголизме, в одном случае – шизофрения одного их родителей. Сочетание нескольких психических расстройств (аффективное расстройство и зависимость от алкоголя, психоз и злоупотребление спиртосодержащими напитками) выявлено у 6 участников основной группы. Сравнительный анализ фактора отягощенности семейного анамнеза психическими расстройствами выявил достоверные различия между группами исследования ($p = 0,047$).

Преморбидный социальный статус представителей групп исследования отражен в таблице 8.

Таблица 8.

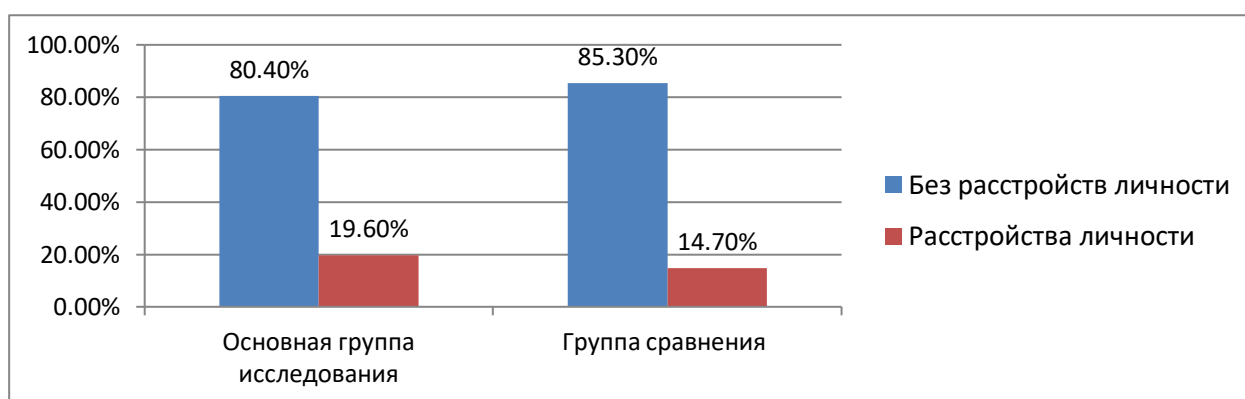
Преморбидный социальный статус участников исследования
(Показатель достоверности различий Pearson's Chi-Square).

Группы исследования	Руководящая должность или высококвалифицированный труд		Низкоквалифицированный труд		Домохозяйка		Всего
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Основная группа	170	89,9	16	8,5	3	1,6	189
Группа сравнения	71	94,7	3	4,0	1	1,3	75

$p = 0,440$

Преморбидный социальный статус участников исследования благополучен. Подавляющее большинство представителей основной группы и группы сравнения занимали руководящие должности либо участвовали в высококвалифицированной профессиональной деятельности, что соответствовало высокому образовательному

уровню обследуемых. Неработающими (домохозяйками) в основной группе оказались 3 пациентки, в группе сравнения – 1 женщина. Низкоквалифицированным трудом были заняты 16 человек основной группы (8,5%) и 3 человека (4%) из группы сравнения. Расчет показателя достоверности различий Pearson's Chi-Square не выявил достоверных различий между исследовательскими группами по параметру «преморбидный социальный статус» ($p > 0,005$), подтвердив их сопоставимость. Информация о преморбидных личностных особенностях участников исследования представлена самими пациентами в процессе полуструктурированного интервью, ориентированного на критерии МКБ-10 рубрики F60- F69 «Расстройства зрелой личности и поведения у взрослых». Доболзненные личностные особенности участников исследования представлены на диаграмме (Рис.3).



$p=0,664$

Рисунок 3. Преморбидные особенности личности (показатель достоверности различий Pearson's Chi-Square).

У подавляющего большинства представителей групп исследования не выявлены личностные особенности, достигающие выраженности расстройств личности, согласующиеся с критериями расстройств личности и поведения в зрелом возрасте (МКБ-10). Патологические личностные особенности, соотносимые с критериями рубрики F60 «Специфические расстройства личности», согласно самоотчету пациентов, имелись у 19,6% представителей основной группы и у 14,7% группы сравнения (Таб.9). Поскольку информация о преморбидных особенностях

участников исследования была получена со слов самих пациентов и оценена ретроспективно, сохраняется условность ее соотнесения с диагностическими рубриками МКБ–10.

Таблица 9.

Распределение пациентов в зависимости от преморбидных особенностей личности.

Преморбидные особенности личности	Группы исследования				Всего	
	Основная		Сравнения			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Без особых характерологических признаков	152	80,4	64	85,3	216	81,8
Параноидное расстройство личности	13	6,9	2	2,7	15	5,7
Шизоидное расстройство личности	6	3,2	1	1,3	7	2,7
Диссоциальное расстройство личности	5	2,6	4	5,3	9	3,4
Эмоционально неустойчивое расстройство личности	4	2,1	2	2,7	6	2,3
Истерическое расстройство личности	2	1,1	0	0,0	2	0,8
Тревожное расстройство личности	6	3,2	2	2,7	8	3,0
Расстройство личности неуточненное	1	0,5	0	0,1	1	0,4

$p=0,664$

Параноидное расстройство личности выявлено у 13 пациентов основной группы и у 2 пациентов группы сравнения. Этим лицам на протяжении лет жизни, начиная с подросткового возраста, были свойственны своенравность, неоткровенность, повышенная социальная активность, нетерпимость к несправедливости, противопоставление себя окружающим, недоверие к людям, подозрительность, общая тенденция к искажению отношения к себе других, с готовностью принимаемое за враждебное и презрительное, на протяжении жизни, периодически возникающие неоправданные подозрения относительно сексуальной верности супруга или сексуального партнера, склонность фиксироваться на определенных представлениях и идеях, сопровождаемая эмоциональной напряженностью значимых для них переживаний со стойкими аффектами. Они были склонны к

постоянному поиску угрозы извне, придавали неоправданно высокое значение малозначимым проблемам, не прощали несправедливость, допущенную по отношению к ним, были склонны к завышенному самомнению, их интересы были односторонними и ограниченными, суждения категоричны. Они характеризовались высокой чувствительностью к собственным неудачам и неукладу, на протяжении жизни они безразличны к проблемам соматического здоровья, им свойственны анозогностические реакции на физический недуг, пренебрежение врачебными рекомендациями, отказ от соблюдения терапевтических рекомендаций. Эти патологические особенности были стабильными, проявлялись в различных социальных ситуациях – в микросоциальном общении (семья), в производственных отношениях, в годы учебы, сопровождаясь конфликтами, межличностными проблемами.

Шизоидное расстройство личности в 6 случаях выявлено в основной группе и в 1 случае в группе сравнения. Эти лица с раннего детства отличались социальной замкнутостью, межличностные отношения приносили им дискомфорт, они были обращены к сфере внутренних переживаний, им свойственна скудность чувственных связей. С детства эти лица предпочитали уединенность, были избирательны в контактах, избегая активного общения со сверстниками, им было свойственно ускоренное умственное развитие и моторная неловкость, их увлекали сложные философские проблемы, они были склонны к рассуждательству на отвлеченные темы, повышенная озабоченность фантазиями и интроспекцией. Жизненный уклад этих лиц обеспечивал им обособленность, ограничение контактов, они были равнодушными к нуждам практической жизни, обыденным интересам, потребностям семьи. При этом наблюдались черты психэстетической пропорции в виде сочетания гиперестезии и эмоциональной холодности, отчужденности, уплощенной аффективности, в репродуктивный период жизни появлялся незначительный интерес к сексуальным контактам, отсутствие близких друзей или доверительных связей, выраженное игнорирование социальных норм. Черты диссоциального расстройства личности, количественно соответствовавшие акцентуации отмечены у пяти представителей основной группы (2 мужчин и 3

женщины) и у четырех пациенток группы сравнения. В процессе полуструктурированного интервью выявлялась склонность к игнорированию социальных норм, сформированная с подросткового возраста, в той или иной степени проявлявшаяся в течение жизни. С детства они практически не формировали привязанности. Информантами характеризовались как «бессердечные, лицемерные, склонные к лживости, жестокие, часто равнодушные к чувствам других» люди, не испытывали чувство вины, склонны к обвинению других, выдвигая благовидные объяснения своим поступкам, отношения с окружающими строили на манипуляции, для удовлетворения собственных потребностей. Они были склонны к конфликтности, агрессивности, особенно вербальной, их обыденные поступки отличались импульсивностью, возбудимостью. Они не удерживались на одном рабочем месте, несмотря на высокий образовательный уровень, понимая социальные нормы, часто поступали безответственно, но поскольку у наблюдаемых пациентов выраженность данных личностных аномальных качеств не достигала степени развернутого расстройства личности, то вышеописанные качества снижали уровень социальной адаптации, не нарушая ее полностью. Пациенты сохраняли понимание социальных требований, четко ранжируя лиц, с которыми взаимодействовали, в социально значимых ситуациях сохраняли ситуационный контроль, могли некоторое время производить даже чрезвычайно положительное впечатление, используя его для собственной выгоды в дальнейшем.

Эмоционально-неустойчивое расстройство личности в 4-х случаях имелось у представителей основной группы и в 2-х случаях в группе сравнения. С подросткового возраста им была свойственна импульсивность, отсутствие самоконтроля, действия без учета последствий, неустойчивость настроения, склонность к бурным аффективным разрядам, возникающим по мельчайшим поводам, в детские, юные и молодые годы этим лицам была свойственна сильная эмоциональная возбудимость, они часто кричали, озлоблялись, ограничения и запреты вызывали у них яркие протестные реакции. Дети они были чрезмерно подвижными, необузданными, капризными, обидчивыми, угрюмыми,

неуживчивыми, наблюдались периодические непродолжительные дисфории, в общении всегда претендовали на лидерство, стремились устанавливать свои порядки, были конфликтными. В старшие годы сохранялась тенденция к аффективным разрядам, они были неуступчивы, им была свойственна вязкость аффективных реакций. Но к среднему возрасту эмоциональная возбудимость постепенно уменьшилась, что позволило им быть удовлетворительно адаптированными в социуме.

Признаки тревожного расстройства личности присутствовали у 6-ти участников основной группы и в 2-х случаях в группе сравнения. В позднем подростковом – юношеском возрасте ярко проявляются черты личности, сохраняющиеся на протяжении последующих лет жизни, такие как постоянное общее чувство напряженности и тяжелые предчувствия, постоянные сомнения и представления о собственной социальной неспособности, непривлекательности и приниженности по отношению к другим, они были крайне зависимы от постороннего мнения и оценок, при этом они проявляют существенную озабоченность быть критикуемым, опасаются быть отвергнутыми в социальных ситуациях, ожидают неудачу в социальных контактах отказываются от них, доминирующая потребность в физической безопасности ведет к ограниченности их жизненного уклада, вплоть до уклонений от социальной или трудовой деятельности с активными межперсональными контактами из-за боязни критики, неодобрения, что ведет к избеганию социального взаимодействия.

Отдельные признаки истерического расстройства личности выявлены у двух пациенток основной группы. Информанты характеризовали их как особ весьма с быстро меняющимися эмоциями, эгоцентричных, чрезмерно озабоченных физической привлекательностью, тяжело, переживавших старение, склонных к самодраматизации, преувеличенному выражению эмоций, стремившихся к пребыванию в центре внимания, при этом внушаемых, попадавших под влияние окружающих. Эти личностные особенности особо не нарушали профессиональную продуктивность, они приводили к значительному личностному дистрессу.

Сравнительный анализ показателя «Преморбидные особенности личности» показал сопоставимость групп исследования по данному параметру ($p > 0,05$).

Анализ «Медицинских карт амбулаторного больного», выписка из медицинских карт стационарного больного, позволил оценить объем соматической и неврологической патологии у представителей групп исследования (Рис.4).



$p=0,161$

Рисунок 4. Распределение соматической патологии в группах исследования.

Из всей соматической патологии в группах исследования наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы, в частности артериальная гипертензия различной степени выраженности, наблюдаемая в основной группе в 73,5% случаев и в группе сравнения в 70,7% случаев. Кардиальная патология имела у 98 пациентов основной группы (51,8%) и у 36 пациентов группы сравнения (48,0%). Она была представлена: ишемической болезнью сердца (атеросклеротический кардиосклероз) в основной группе выявлялся у 56 пациентов (69,1% от всей ИБС в этой группе) и у 27 пациентов группы сравнения (87,1% от всей ИБС в группе сравнения); постинфарктным кардиосклерозом - у 25 (30,9%) участников основной группы и у 4 человек группы сравнения (12,9%);

нарушениями сердечного ритма и сердечной проводимости (12,7% пациентов основной группы и в 10,7% случаев в группе сравнения). У 7 пациентов основной группы и у 3 пациентов группы сравнения имелось сочетание нескольких кардиологических заболеваний. Хроническая гипохромная анемия и заболевания органов желудочно-кишечного тракта чаще встречались у представителей основной группы ($p < 0,5$). Из заболеваний ЖКТ в медицинской документации встречались указания на ДЖВП, хронические воспалительные заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, хронический панкреатит, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронические гастриты, гастродуоденит. Патология органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма), заболевания периферических сосудов (варикозная болезнь нижних конечностей, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей), заболевания почек и мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический цистит), нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз), сахарный диабет, заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз различных отделов позвоночника, деформирующим остеоартрозом мелких и крупных суставов) встречались в сопоставимых долях в группах исследований ($p > 0,5$). В 96,2% случаях в основной группе и в 94,7% случаев в группе сравнения имелось сочетание 2-х и больше соматических заболеваний. Наиболее частые сочетания – артериальная гипертензия и ИБС, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет, что вероятно обусловлено широкой распространенностью данных патологий в популяции в целом.

На этапе включения в исследование соматическая патология пациентов компенсирована. Обе группы пациентов сопоставимы по частоте встречаемости соматической патологии ($p > 0,05$).

По данным медицинской документации (выписки из медицинских карт стационарного больного, эпикризы стационарного лечения в неврологическом отделении, медицинские карты амбулаторного больного) неврологическая патология выявлена у 144 пациентов основной группы (76,2%) и у 51 представителя группы сравнения (68,0%) (Таб.10).

Таблица 10.

Неврологический анамнез участников исследования
(Показатель достоверности различий Pearson's Chi-Square).

Группы исследования	Неврологическая патология										Всего
	Отсутствие		НМК (инсульт, преходящие НМК) в анамнезе		Хроническая недостаточность кровоснабжения мозга		ЧМТ в анамнезе		Другие неврологические заболевания в анамнезе		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Основная группа	44	23,3	35	18,5	93	49,2	17	9,0	0	0,0	189
Группа сравнения	24	32,0	13	17,3	38	50,7	0	0,0	0	0,0	75

$p=0,039$

В анамнезе пациентов основной группы чаще выявлялись черепно-мозговые травмы. Инсульты, преходящие нарушения мозгового кровообращения и хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга наблюдались с равной частотой в обеих группах. Выделение цереброваскулярной патологии в форме хронической ишемии головного мозга важно, поскольку при когнитивных нарушениях ЦВЗ является важным фактором (основным или дополнительным) их развития. У 17 пациентов основной группы, в отличие от участников группы сравнения в анамнезе имелись указания на перенесенные черепно-мозговые травмы ($p<0,05$).

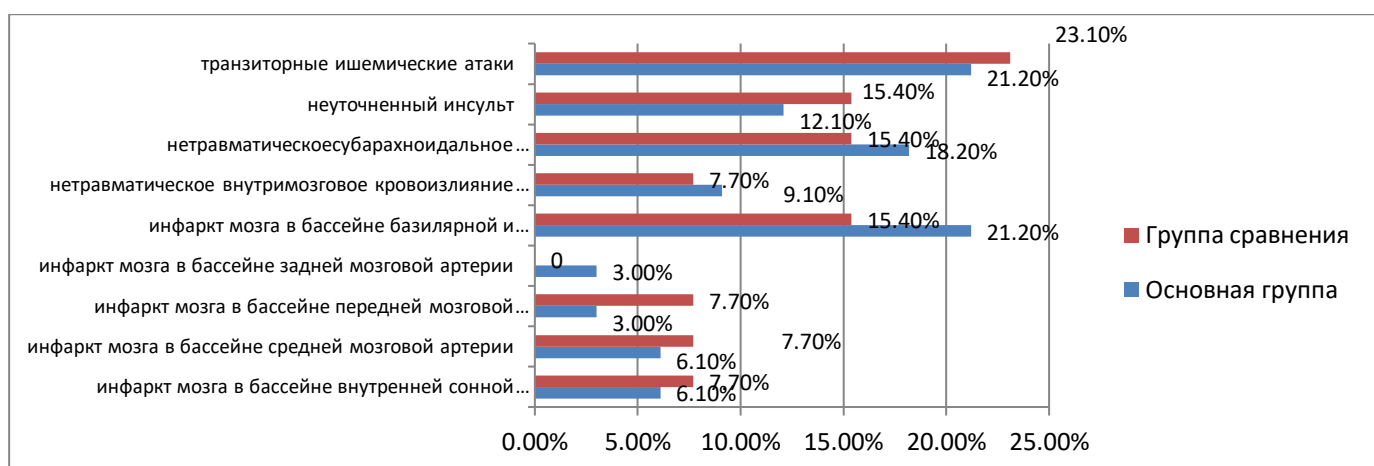


Рисунок 5. Характер нарушений мозгового кровообращения в группах исследования.

Локализации ишемических инсультов (инфарктов мозга) и геморрагических инсультов (нетравматическое кровоизлияние внутримозговое и субарахноидальное) в целом сопоставимы по группам исследования и представлены на рисунке 5. Давность нарушений мозгового кровообращения составила от 2,5 до 8 лет. У 5-ти пациентов основной группы и у 4-х пациентов группы сравнения имелись указания на повторные инсульты и транзиторные ишемические атаки. За 5 лет и более до настоящего исследования 16-ти пациентов основной группы переносили закрытые черепно-мозговые травмы (13 человек - сотрясение головного мозга, 3 человека - ушиб головного мозга средней тяжести) с последующими церебральными симптомами, метеочувствительностью.

Наблюдалась коморбидность неврологической и соматической патологии. У пациентов основной группы в 11 случаях инсульт сочетался с сахарным диабетом, в 5 случаях имелось сочетание с нарушениями сердечного ритма и сердечной проводимости, в 10 случаях наблюдалась мультиморбидность (инфаркт мозга + атеросклеротический кардиосклероз + артериальная гипертензия), в 3 случаях (геморрагический инсульт + артериальная гипертензия + сахарный диабет + заболевания мочевыводящей системы). Аналогичная картина выявлялась в группе сравнения: в 11 случаях (из 13-ти) инсульт был коморбиден с кардиальной и иной соматической патологией с разнообразными сочетаниями (ИБС

(атеросклеротический кардиосклероз или постинфарктный кардиосклероз) + гипертоническая болезнь + нарушения сердечного ритма + сахарный диабет).

Несмотря на сопутствующую церебральную и соматическую патологию состояние пациентов было стабильным, что соответствовало критериям отбора в исследование.

Сравнение пациентов с мягким когнитивным снижением с некогнитивными симптомами и мягким когнитивным снижением с отсутствием некогнитивных симптомов по частоте встречаемости сосудистой неврологической патологии в анамнезе не выявило достоверных статистических различий.

Объем медицинского наблюдения к началу исследования различался в группах. Оказались без врачебного контроля и наблюдения 30 представителей основной группы (15,9%), курировались терапевтами 44 человека (23,3%), неврологами - 63 человека (33,3%), велись совместно несколькими специалистами 36 человек (19,0%) (Рис.6).

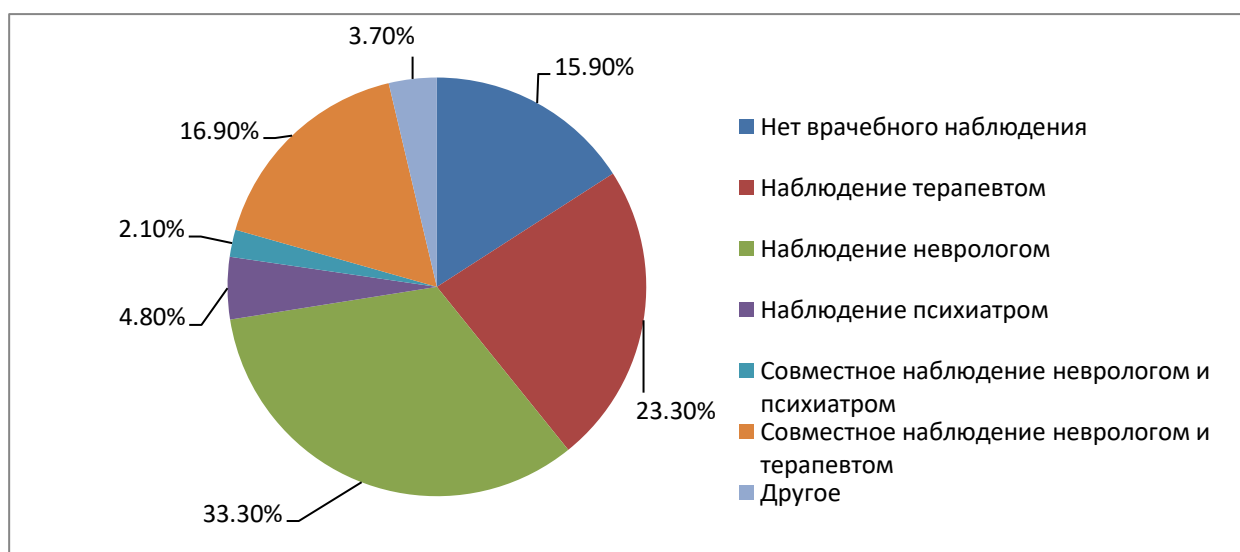


Рисунок 6. Врачебное наблюдение в основной группе к началу исследования.

В группе сравнения большая часть пациентов регулярно наблюдалась медицинскими специалистами различного профиля – 62 чел. (82,7%), из них терапевтами 19 человек (25,3%), неврологами – 39 (52,0%), совместно неврологом и психиатром – 4 человека (5,3%) (Рис.7).

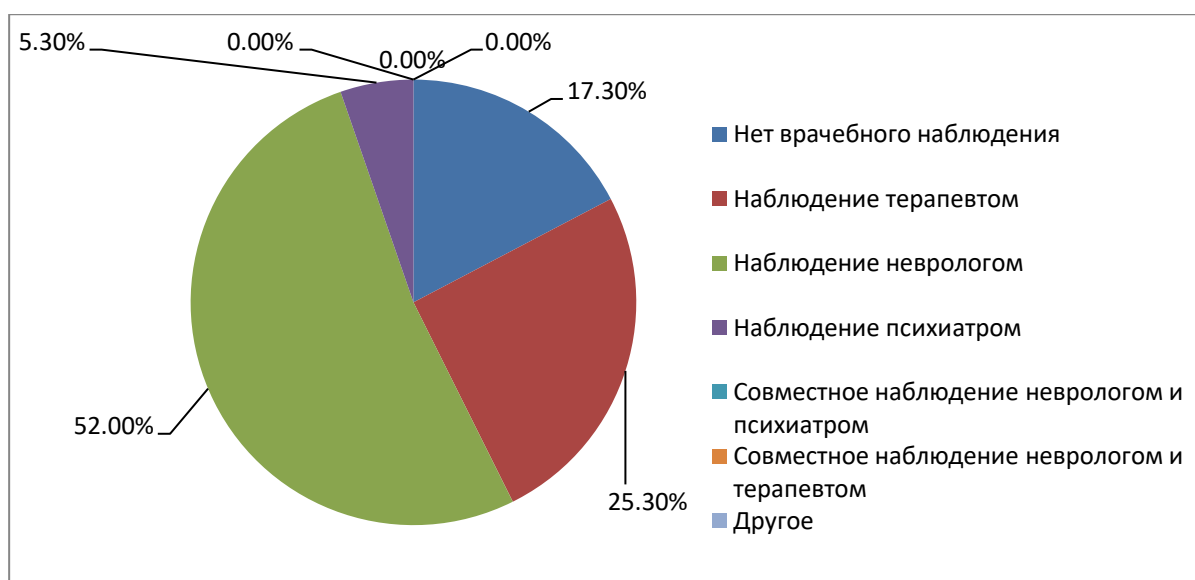
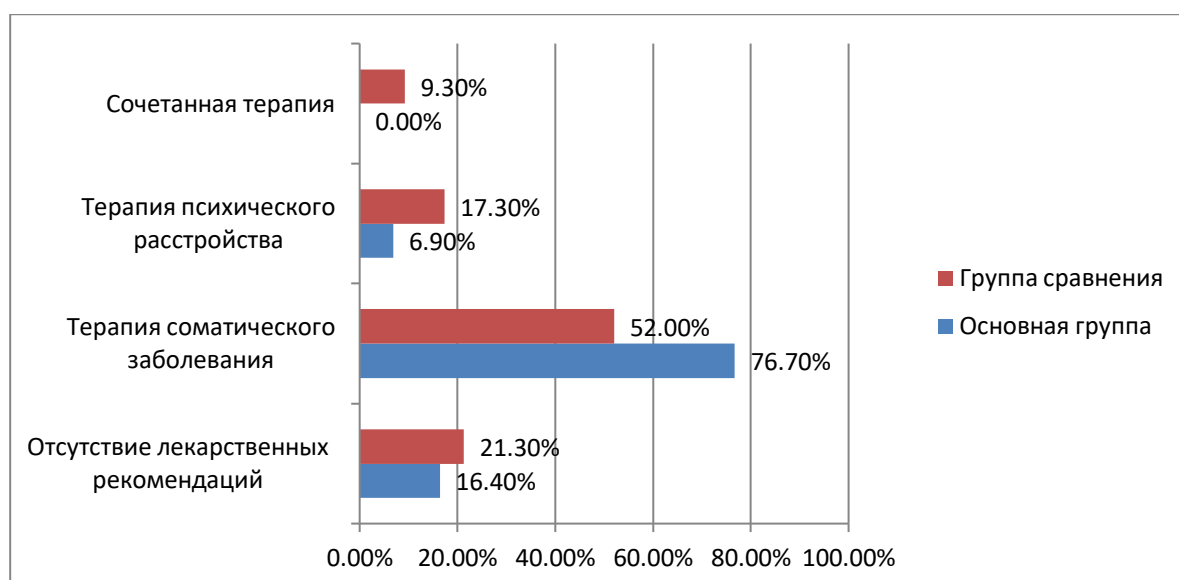


Рисунок 7. Врачебное наблюдение в группе сравнения к началу исследования.

В сравнительном аспекте пациенты основной группы чаще курировались несколькими специалистами: неврологами, терапевтами, психиатрами ($p=0,01$).

В целом пациенты из группы сравнения чаще принимали сочетанную терапию для коррекции их коморбидной патологии ($p<0,005$) (Рис.8) Объем терапевтических назначений каждого участника исследования оценивался по записям в «Медицинской карте амбулаторного больного» (форма 025/у – 04). Наиболее частыми рекомендациями врачей интернистов были гипотензивные средства, диуретики, адреноблокаторы, антиаритмические средства, антиагреганты, статины, сахароснижающие препараты, НПВП и др., рекомендуемые в соответствии со стандартами ведения соответствующей патологии. Для коррекции церебральной патологии рекомендовались вазоактивная, нейрометаболическая, ноотропная терапия. В качестве разрешенной терапии допускалось применение курсами сосудистых препаратов без эффекта обкрадывания, а также препаратов метаболического свойства. По итогам обращения за психиатрической помощью рекомендовались антипсихотики, антидепрессанты, транквилизаторы.



$p=0,000$

Рисунок 8. Терапия к началу включения в исследование (Показатель достоверности различий Pearson's Chi-Square).

Таким образом, группы исследования были сопоставимы по преморбидным особенностям личности, преморбидному социальному статусу, по частоте встречаемости сопутствующей соматической и сосудистой неврологической патологии, хотя на момент включения вся сопутствующая патология была компенсирована. В семейном анамнезе пациентов с некогнитивными симптомами при мягком когнитивном снижении чаще встречались случаи когнитивных и иных психических расстройств, они чаще обращались за медицинской помощью к нескольким специалистам, имели больший объем соматических лекарственных назначений, при этом пациенты без психопатологических симптомов чаще принимали сочетанную терапию для коррекции их сопутствующей патологии.

С целью дальнейшего сравнения групп исследования проведен анализ факторов predisпозиции и преморбидных особенностей между пациентами подгрупп исследований «амнестической» и «неамнестической», имеющих психопатологические симптомы и без них.

Сравнительный анализ случаев психических расстройств в семьях пациентов с амнестическим и неамнестическим типами синдрома мягкого когнитивного снижения с некогнитивными психопатологическими симптомами в структуре

когнитивного синдрома и без них не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$) (Таб.11).

Таблица 11.

Распределение пациентов с амнестическим и неамнестическим типом МСІ в зависимости от отягощенности семейного анамнеза психическими расстройствами родственников (Показатель достоверности различий Pearson's Chi-Square).

Отягощенность семейного анамнеза психическими расстройствами	Амнестический тип МСІ						Неамнестический тип МСІ					
	Группы исследования				Всего		Группы исследования				Всего	
	Основная		Сравнения				Основная		Сравнения			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не отягощена	23	52,3	17	70,8	40	58,8	74	51,0	33	64,7	107	54,6
Отягощена деменцией родственников в 1-й и 2-й степеней родства	15	34,1	6	25,0	21	30,9	37	25,5	12	23,5	49	25,0
Отягощена деменцией дальних	5	11,4	1	4,2	6	8,8	26	17,9	6	11,8	32	16,3

родственников												
Отягощена другими психическими расстройствами	1	2,3	0	0,0	1	1,5	8	5,5	0	0,0	8	4,1
Всего	44	100	24	100	68	100	145	100	51	100	196	100
Pearson Chi-Square	0,426						0,169					

Пациенты с амнестическим и неамнестическим типами синдрома мягкого когнитивного снижения основной группы исследования и группы сравнения распределялись в зависимости от выявленных у них преморбидных особенностей личности (Таб.12).

Таблица 12.

Распределение пациентов с амнестическим и неамнестическим типом МСІ в зависимости от преморбидных особенностей личности (Показатель достоверности различий Pearson's Chi-Square).

Преморбидные особенности личности	Амнестический тип МСІ						Неамнестический тип МСІ					
	Группы исследования				Всего		Группы исследования				Всего	
	Основная		Сравнения				Основная		Сравнения			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Без особых характерологических признаков	36	81,8	21	87,5	57	83,8	116	80,0	43	84,3	159	81,1
Параноидное расстройство личности	5	11,4	0	0,0	5	7,4	8	5,5	2	3,9	10	5,1
Шизоидное расстройство личности	2	4,5	1	4,2	3	4,4	4	2,8	0	0,0	4	2,0
Диссоциальное расстройство личности	1	2,3	0	0,0	1	1,5	4	2,8	4	7,8	8	4,1

Эмоционально неустойчивое расстройство личности	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	2,8	2	3,9	6	3,1
Истерическое расстройство личности	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,4	0	0,0	2	1,0
Тревожное расстройство личности	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	4,1	0	0,0	6	3,1
Расстройство личности неуточненное	0	0,0	2	8,3	2	2,9	1	0,7	0	0,0	1	0,5
Всего	44	100	24	100	68	100	145	100	51	100	196	100
Pearson Chi-Square	0,136						0,388					

Сравнительный анализ, проведенный в амнестической и неамнестической подгруппах не выявил статистически значимых различий по группам исследования по параметру «Преморбидные особенности личности» ($p > 0,05$).

Подгруппы амнестического типа сопоставимы по сопутствующей соматической и неврологической патологиям ($p > 0,05$).

Подгруппы неамнестического типа сопоставимы по параметру «Сопутствующая соматическая патология» ($p > 0,05$). По параметру «Неврологическая патология в анамнезе» выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) (Таб.13).

Таблица 13.

Распределение пациентов с амнестическим и неамнестическим типом МСІ в зависимости от неврологической патологии (Показатель достоверности различий Pearson's Chi-Square).

Неврологическая патология	Амнестический тип МСІ						Неамнестический тип МСІ					
	Группы исследования				Всего		Группы исследования				Всего	
	Основная		Сравнения				Основная		Сравнения			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствует	44	100	24	100	68	100	-	-	-	-	-	-
НМК (инсульт, переходящие НМК) в анамнезе	-	-	-	-	-	-	35	24,1	13	25,5	48	24,5

Хроническая недостаточность кровоснабжения мозга	-	-	-	-	-	-	93	64,1	38	74,5	131	66,8
ЧМТ в анамнезе	-	-	-	-	-	-	17	11,7	0	0,0	17	8,7
Всего	44	100	24	100	68	100	145	100	51	100	196	100
PearsonChi-Square	Показатель не вычислялся, т.к. параметр является константным						0,037					

У 17 пациентов основной группы с неамнестическим типом мягкого когнитивного снижения в неврологическом анамнезе выявлен факт черепно-мозговой травмы, тогда как среди аналогичного клинического типа в группе сравнения пациентов с ЧМТ не было ($p < 0,05$).

Подгруппы групп исследований, относимые к амнестическому и неамнестическому типам мягкого когнитивного снижения сопоставимы по параметру семейной отягощенности психическими расстройствами, преморбидным особенностям личности, сопутствующей соматической и неврологической (амнестический тип) патологии. У пациентов основной группы с неамнестическим типом МСІ достоверно чаще встречались ЧМТ в анамнезе.

3.2. Клинико-динамические характеристики основного заболевания

Изучение анамнеза когнитивного расстройства участников исследования позволило провести сопоставление основных клинико-динамических характеристик основного заболевания между группами: по возрасту начала когнитивного снижения, темпу его дебюта, продолжительности когнитивного расстройства (Таб.14, Рис.9). Сведения о возрасте начала когнитивного снижения получены со слов самих участников исследования и подтверждены информантами.

Таблица 14.

Распределение пациентов по возрасту начала когнитивного расстройства.

Возраст участников исследования	Группы исследования				Всего	
	Основная		Сравнения		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		

60 лет и менее	40	21,2	14	18,7	54	20,5
61-65 лет	36	19,0	14	18,7	50	18,9
66-70 лет	58	30,7	22	29,3	80	30,3
71-75 лет	31	16,4	19	25,3	50	18,9
76-80 лет	24	12,7	6	8,0	30	11,4
Всего	189	100	75	100	264	100

P=0,477

Обе группы исследования были сопоставимы по параметру «возраст начала когнитивного снижения».

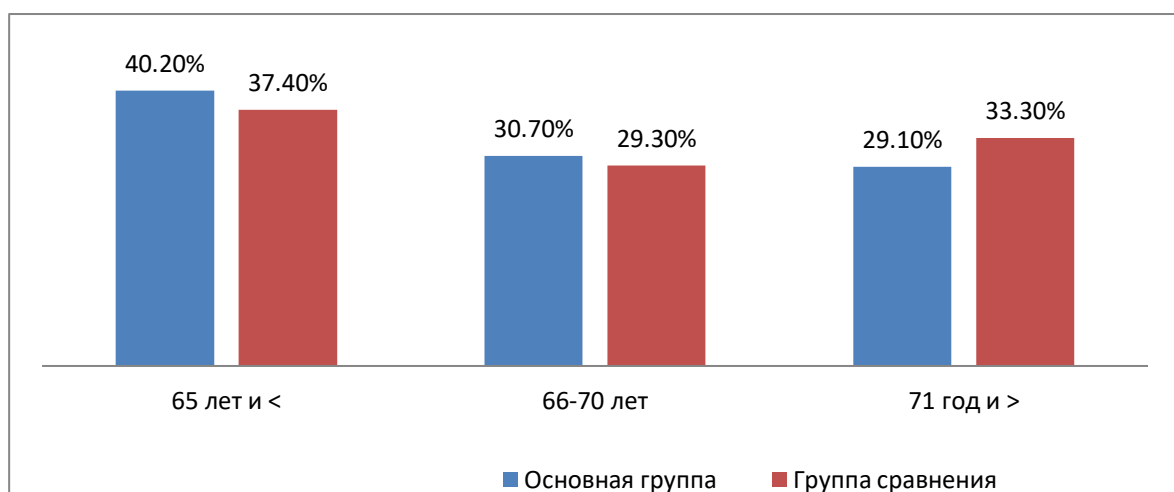


Рисунок 9. Распределение участников исследования по возрасту начала когнитивного снижения.

У бóльшего числа пациентов-участников исследования начало когнитивного снижения, субъективно замеченного и феноменологически проявленного, пришлось на возрастной период 66-70 лет (Таб.15). При этом предыдущее десятилетие жизни явилось значимым по числу прироста новых случаев когнитивного снижения у представителей обеих групп (Рис.9), сопоставимость данного показателя между группами свидетельствует о подтвержденной закономерности процесса ($p>0,05$).

Таблица 15.

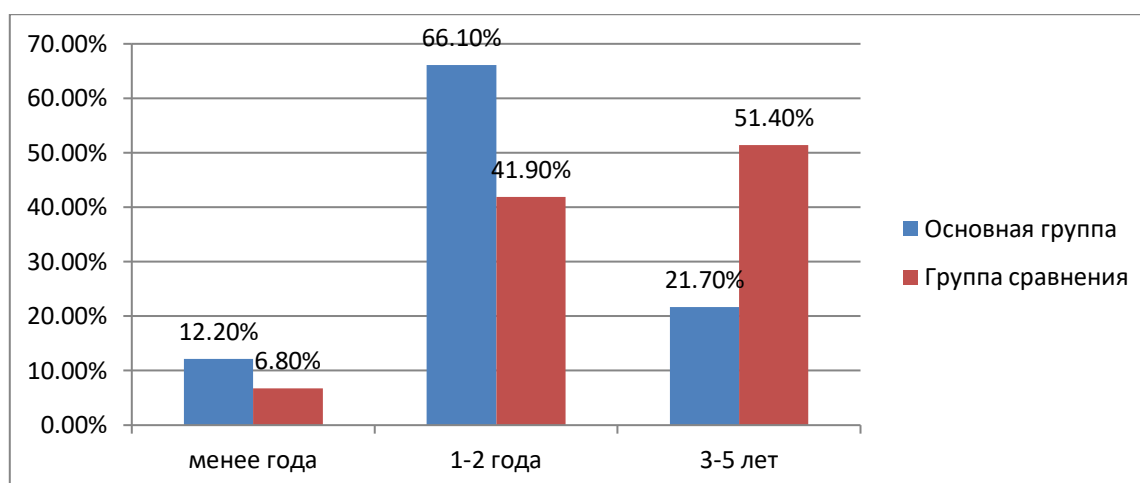
Распределение пациентов амнестического и неамнестического типов МСІ по возрасту начала когнитивного расстройства.

Возраст участников исследования	Амнестический тип МСІ						Неамнестический тип МСІ					
	Группы исследования				Всего		Группы исследования				Всего	
	Основная		Сравнения				Основная		Сравнения			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
60 лет и менее	19	43,2	7	29,2	26	38,2	21	14,5	7	13,7	28	14,3
61-65 лет	9	20,5	4	16,7	13	19,1	27	18,6	10	19,6	37	18,9
66-70 лет	10	22,7	4	16,7	14	20,6	48	33,1	18	35,3	66	33,7
71-75 лет	3	6,8	7	29,2	10	14,7	28	19,3	12	23,5	40	20,4
76-80 лет	3	6,8	2	8,3	5	7,4	21	14,5	4	7,8	25	12,8
Всего	44	100	24	100	68	100	145	100	51	100	196	100
PearsonChi-Square	0,164						0,787					

Сравнительный анализ параметра «Возраст начала когнитивного расстройства», проведенный между амнестической подгруппой основной группы исследования и амнестической подгруппой группы сравнения аналогичное сопоставление неамнестических подгрупп, не выявил статистически значимых различий между ними ($p > 0,05$).

Постепенное (месяцы) ухудшение когнитивного функционирования наблюдалось у подавляющего большинства участников исследования (совокупно у 86,0%), в основной группе - у 164 пациентов (86,8%) и в группе сравнения - у 63 пациентов (84,0%). На острое когнитивное снижение (часы-дни) указывали 2 чел. (1,1%) основной выборки (перенесли инфаркт в бассейне заднее-мозговой артерии) и 1 пациент (1,3%) группы сравнения (перенес инфаркт в бассейне левой средне-мозговой артерии). Подострый темп дебюта когнитивного расстройства (дни – недели) выявлялся у 23 и 11 пациентов основной и группы сравнения (12,2% и 14,7% соответственно), также перенесших нарушения мозгового кровообращения. По показателю «темп дебюта когнитивного расстройства» значимых различий между группами не выявлено ($p=0,842$).

Предполагаемая продолжительность когнитивного расстройства представлена на рисунке 10.



$p = 0,000$

Рисунок 10. Распределение участников исследования по продолжительности когнитивного снижения.

Подавляющее большинство пациентов с психопатологическими симптомами при мягком когнитивном снижении отмечали меньшую продолжительность расстройства в сравнении с пациентами без факультативных психопатологических расстройств ($p=0,000$), впервые когнитивное снижение они заметили недавно: менее года назад (12,2%), либо 1-2 года назад (66,1%). В группе сравнения наименьшая продолжительность симптомов отмечалась лишь у 6,8 % пациентов, продолжалась менее 2-х лет у 41,9%, на когнитивное снижение 3-5 лет указали 54,1% этих больных.

Таким образом, группы исследования были сопоставимы по возрасту начала когнитивного расстройства, темпу его дебюта. Продолжительность когнитивных проблем, выявляемых на момент исследования, была *большая* у пациентов группы сравнения.

3.3. Структурная характеристика синдрома мягкого когнитивного снижения в группах исследования

3.3.1. Особенности нарушений когнитивных функций в группах исследования

Оценка когнитивных функций участников исследования проведена в соответствии с операциональными критериями синдрома «Мягкого когнитивного снижения»

(MildCognitiveImpairment, MCI), сформулированными Golomb J., Kluger A., Garrard P. et al. (2001) в Клиническом руководстве по MCI [244, 281], детерминирующими учет жалоб пациента, информанта, результатов тестирования когнитивных функций. Жалобы собирались при целенаправленном расспросе пациента, учитывалось сохраняющееся снижение когнитивных функций не менее 6 месяцев. При проведении опроса 168 пациентов основной группы (88,9%) и 71 пациент группы сравнения (94,7%) предъявляли жалобы на снижение познавательных функций (Схема 1).

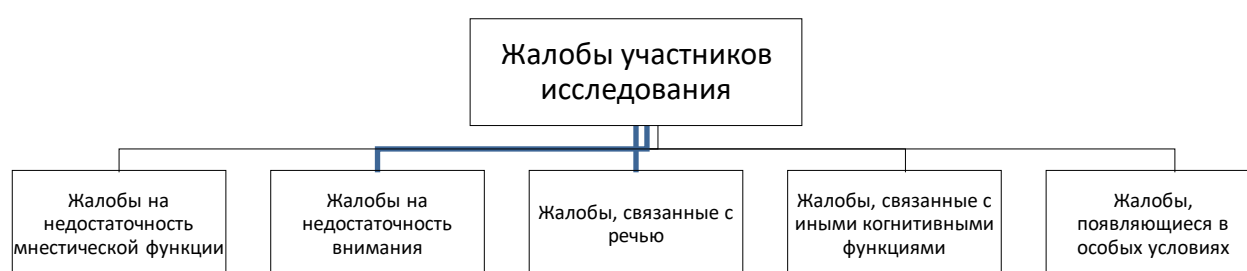


Схема 1. Жалобы на когнитивные нарушения.

В большинстве случаев жалобы носили множественный характер. Наиболее часто пациенты обеспокоены незначительной постоянной повышенной забывчивостью/незначительной ситуационно обусловленной забывчивостью (77,4%); снижением памяти на текущие события (73,2%); невозможностью запомнить новые имена (35,7%); повышенной рассеянностью или снижением концентрации внимания не зависящими от усталости (60,2%); трудностью удержания в поле активного внимания актуальной информации в условиях информационного шума (42,7%); затруднениями в подборе актуальных слов (18,4%); периодически нарушенным узнаванием лиц (лицевая дисгнозия) либо медленной идентификацией явно знакомых людей (7,1%); нарушениями ориентировки в малознакомой местности (14,6%); затруднениями при счетных операциях (22,6%); ослаблением «чувства времени» (4,6%); «застреваемостью» и трудностями переключения с нейтральных тем (6,3%). Звучали жалобы на любую из перечисленных когнитивных недостаточностей, появляющиеся в состоянии

утомления или эмоционального стресса (17,6%), повышенную утомляемость при умственной работе (12,1%), стойкое ухудшение по сравнению с прошлым умственной работоспособности, возникшее без видимой причины (16,3%) и др.

Согласно поставленным в исследовании задачам, в сравнительном аспекте с применением шкал MoCa, FAB, «Теста 12 слов» произведен анализ состояния когнитивных функций лиц с легким когнитивным расстройством, в структуре которого имеются некогнитивные психопатологические симптомы и легкого когнитивного расстройства без факультативных психопатологических включений.

Таблица 16.

Показатели субтестов шкалы MoCa в группах исследования при исходной оценке (Медианы значений, Mann-Whitney Test).

Наименование субтеста	Группы исследований		P
	Основная	Сравнения	
Кратковременная память и непосредственное вспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,497
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин.	3,000 (2,000÷3,000)	3,000 (1,000÷3,000)	0,142
Пространственно-зрительные функции	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	0,880
Исполнительские функции	1,000 (0,000÷1,000)	1,000 (,000÷2,000)	0,122
Внимание, концентрация и рабочая память	0,000 (0,000÷0,000)	,000 (,000÷2,000)	0,134
Речевые функции	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (4,000÷5,000)	0,132
Абстрактное мышление	1,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	0,097
Ориентировка во времени, пространстве	6,000 (5,000÷6,000)	6,000 (5,000÷6,000)	0,860
Всего	189	75	

$p > 0,05$

Сопоставление результатов выполнения субтестов Монреальской шкалы когнитивной оценки участниками обеих групп не выявило статистически значимых отличий между ними. В рамках субтеста, оценивающего объем кратковременной памяти, участнику исследования предлагалось две попытки непосредственного воспроизведения предъявленных к запоминанию пяти слов. Пациенты групп исследования сумели непосредственно воспроизвести в среднем по 4 слова при

первой попытке и 3 слова при второй попытке, отставленной на 5 минут ($p=0,497$ – первая попытка, $p=0,142$ – вторая попытка). Оценка пространственно-зрительных функций производилась при выполнении заданий на рисование циферблата и копирования трехмерного куба. Рисование часов, расстановка всех цифр и стрелок, указывающих определенное время позволили набрать максимально 3 балла в данном субтесте. Оптико-пространственная деятельность также оценивалась в один балл по способности пациента перерисовать трехмерный куб. Пациенты основной группы и группы сравнения выполнили эти задания сопоставимо ($p=0,880$). Исполнительные функции как набор многоуровневых процессов, необходимый для построения плана текущей деятельности, осуществляемой с общей целью, возможность изменения реакции в зависимости от контекста, избирательное внимание по отношению к нужным стимулам исследовались посредством шкалы МоСа. Ее применение позволило проверить состояние контроля, внимания, способность к когнитивному торможению и реализации сдерживающего контроля. Выполнение заданий на рисование линии по пронумерованным точкам (1 балл), на фонемическую беглость (1 балл) и на вербальную абстракцию на два объекта (2 балла) с максимальной оценкой 4 балла, не выявило статистически значимых различий между группами ($p=0,122$). Субтест на внимание, как удержании информации о каком-либо объекте в кратковременной памяти, проведен посредством проб называния чисел в прямом и обратном порядке, последовательного вычитания от ста по семь, пробы на реакцию на название определенной буквы, выполнен без статистически значимых различий между группами ($p=0,134$). Речевые функции анализировались по результатам пробы на называние животных, изображенных на рисунке, повторения двух синтаксически сложных предложений и задания на речевую беглость. Максимально возможное количество баллов в данном задании 6. Средний балл, набранный участниками исследования $5,1 \pm 1,3$ баллов среди лиц с некогнитивными симптомами при легком когнитивном расстройстве, так и без них ($p=0,132$). Оценка качества абстрактного мышления, проведенная по результатам решения двух задач на категориальность и описания сходства (2 балла) показала сопоставимость

основной группы исследования и группы сравнения ($p=0,097$). Субтест на исследование ориентировки во времени и в пространстве с средним по группам выполнен участниками исследования на максимальные 6 баллов ($p=0,860$).

Для подтверждения нейропсихологического типа МСІ, учитывая скрининговый характер шкалы МоСа, необходимо уточнить характер преимущественного поражения когнитивных функций у лиц, участвующих в исследовании, в частности памяти и регулятивных функций. Применены «Тест 12-ти слов» - для подтверждения/исключения заинтересованности гиппокампального поражения и батарея субтестов FAB для верификации поражения лобных долей или подкорковых церебральных структур (Таб.17).

При выполнении «Теста 12-ти слов» пациентам предъявлялся вербальный материал, представляющий список двенадцати слов, с последующим непосредственным его воспроизведением, независимо от результата непосредственного воспроизведения следует интерферирующее задание, а затем отсроченное воспроизведение. Оценивается суммарный балл непосредственного и отсроченного воспроизведения. По стандартной оценке результат менее 20 баллов в «Тесте 12-ти слов» свидетельствует о первичных нарушениях запоминания. Результаты выполнения теста в основной и группе сравнения сопоставимы ($p>0,05$). Выполнение субтестов батареи лобной дисфункции (FAB) включают субтесты «Концептуализация», беглости речи, динамического праксиса, простую реакцию выбора, усложненную реакцию выбора, исследование хватательных рефлексов. Суммарный и промежуточные результаты выполнения субтестов методики FAB сопоставимы в группах исследования ($p>0,05$).

Таблица 17.

Результаты выполнения нейропсихологического тестирования участниками исследования при исходной оценке
(Медианы значений, Mann-Whitney Test).

Наименование теста (шкалы)	Группы исследования		P
	Основная	Сравнения	

Тест 12-ти слов (суммарный балл)	20,000 (18,000÷20,000)	20,000 (19,000÷20,000)	0,743
FAB (суммарный балл)	13,000 (9,000÷15,000)	14,000 (10,000÷16,000)	0,097
Концептуализация	3,000 (1,000÷2,000)	3,000 (2,000÷3,000)	
Беглость речи	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	
Динамический праксис	1,000 (1,000÷3,000)	2,000 (2,000÷3,000)	
Простая реакция выбора	2,000 (2,000÷3,000)	2,000 (2,000÷3,000)	
Усложненная реакция выбора	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	
Исследование хватательных рефлексов	3,000 (3,000÷3,000)	3,000 (2,000÷3,000)	
Всего:	189	75	

$p > 0,05$

Таким образом, выявлено отсутствие статистически значимых отличий в суммарных оценках результатов когнитивных проб у пациентов с мягким когнитивным снижением с включенными в структуру некогнитивными симптомами и простой синдромальной структурой.

Наличие в составе групп исследования пациентов с различными нейропсихологическими типами синдрома мягкого когнитивного снижения определяет внутригрупповую гетерогенность и детерминирует необходимость сопоставления когнитивных профилей однородных типов когнитивного расстройства (Таб.18).

Таблица 18.

Показатели субтестов шкалы MoCa, теста 12-ти слов, методики FAB при амнестическом типе МСІ

(Медианы значений, среднее значение, Mann-Whitney Test).

Наименование субтеста	Группы исследований		P
	Основная	Сравнения	
Кратковременная память и непосредственное вспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,089
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин.	1,000 (,000÷1,000)	,000 (,000÷1,000)	0,122
Пространственно-зрительные функции	1,000 (,000÷1,000)	1,000 (,000÷1,000)	0,917
Исполнительские функции	2,000 (2,000÷2,000)	2,000 (2,000÷2,000)	0,194
Внимание, концентрация и рабочая память	2,000 (2,000÷2,000)	2,000 (2,000÷2,000)	0,131
Речевые функции	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,460

Абстрактное мышление	2,000 (1,250÷2,000)	2,000 (1,250÷2,000)	1,000
Ориентировка во времени, пространстве	6,000 (6,000÷6,000)	6,000 (5,250÷6,000)	0,244
Тест 12-ти слов (суммарный балл)	18,3±2,3	18,7±0,1	0,531
FAB (суммарный балл)	18	18	1,000
Всего	44	24	

$p > 0,05$

Анализ результатов когнитивных проб пациентов с амнестическим типом мягкого когнитивного снижения не выявил статистически значимых различий между представителями основной группы и группы сравнения.

По результатам когнитивных проб у лиц с неамнестическим типом мягкого когнитивного снижения с психопатологическими симптомами и без них отсутствует статистически значимая разница в результатах субтестов кратковременной памяти и непосредственного воспроизведения, отставленного воспроизведения вербальной информации, исполнительских функций, показателей внимания, концентрации и рабочей памяти, речевых функций, абстрактного мышления, ориентировки во времени и месте пребывания ($p > 0,05$) (Таб.19).

Таблица 19.

Показатели субтестов шкалы MoCa, теста 12-ти слов, методики FAB при неамнестическом типе МСІ

(Медианы значений, среднее значение, Mann-Whitney Test).

Наименование субтеста	Группы исследований		P
	Основная	Сравнения	
Кратковременная память и непосредственное вспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,923
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин.	3,000 (3,000÷3,000)	3,000 (3,000÷3,000)	0,421
Пространственно-зрительные функции	2,000 (2,000÷2,000)	2,000 (2,000÷2,000)	0,019*
Исполнительские функции	1,000 (,000÷1,000)	1,000 (,000÷1,000)	-0,366
Внимание, концентрация и рабочая память	0,000 (0,000÷0,000)	0,000 (0,000÷0,000)	0,714
Речевые функции	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (5,000÷5,000)	0,563

Абстрактное мышление	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)	0,129
Ориентировка во времени, пространстве	5,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷6,000)	0,883
Тест 12-ти слов (суммарный балл)	21,1±0,3	21,7±0,1	0,771
ФАВ (суммарный балл)	14,3±2,1	14,9±1,1	0,537
Всего	145	51	

* $p < 0,05$

Сопоставление результатов выполнения когнитивных проб пациентами с различными нейропсихологическими типами синдрома мягкого когнитивного снижения с нормой позволяет в графическом виде представить их когнитивные профили (Рис.11).

Пациенты с амнестическим типом синдрома мягкого когнитивного снижения в сравнении с пациентами с неамнестическим типом мягкого когнитивного снижения показывали худшие результаты в амнестических пробах ($p < 0,05$). В методике МоСа и в «Тесте 12-ти слов» страдало отставленное (после интерферирующего воздействия) воспроизведение вербального материала. В тесте 12-ти слов при отставленном воспроизведении пациенты с амнестическим типом МСІ основной и группы сравнения допускали посторонние, ошибочные включения, семантическая и категориальная подсказка не улучшали воспроизведение, в отличие от пациентов с неамнестическим типом МСІ, некоторое снижение семантически опосредованной речевой активности в пробах на свободные и направленные вербальные ассоциации.

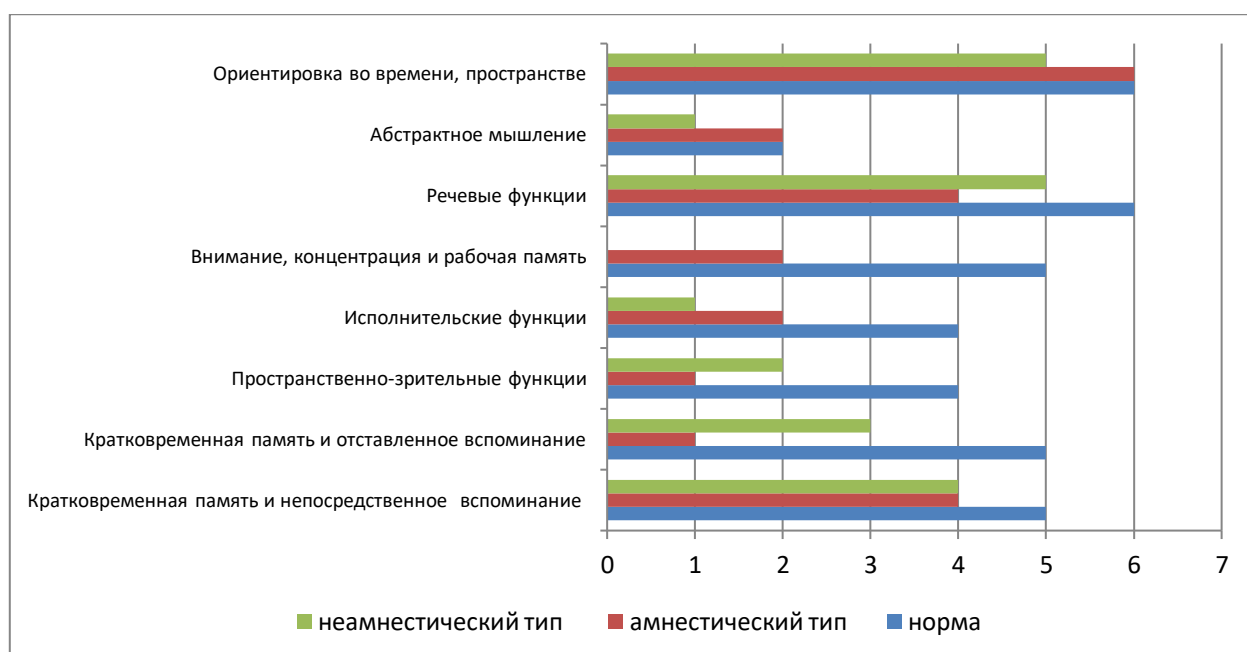


Рисунок 11. Когнитивный профиль амнестического и неамнестического МСІ в сравнении с нормой.

Успешность в выполнении субтестов на оценку пространственно-зрительных, речевых функций у пациентов с амнестическим типом МСІ ниже, чем у пациентов с неамнестическим типом МСІ ($p < 0,05$). У пациентов с амнестическим типом МСІ выявлялись признаки нарушения фоновых компонентов психической активности, представленное феноменом проактивного торможения с преимущественным припоминанием первых элементов стимульной последовательности в сочетании с негативным влиянием интерферирующей деятельности на последующее воспроизведение. У части пациентов с амнестическим типом МСІ (21 человек в основной группе и 10 человек в группе сравнения) выявлялось снижение показателей оптико-пространственных проб, номинативной пробы, импрессивной речи, что позволило выделить мультифункциональный преимущественно амнестический тип МСІ. У 23 пациентов основной группы и 14 пациентов группы сравнения определен монофункциональный амнестический тип МСІ. Черчение ломанной линии, называние чисел в прямом и обратном порядке, последовательное вычитание, объем слов на определенную букву, называемых за 60 секунд, параметры сдерживающего и регулирующего контроля, внимания, показатели

когнитивного торможения, абстрактного мышления, ориентировки значимо снижены у пациентов с неамнестическим типом МСІ ($p < 0,05$). У лиц с неамнестическим типом МСІ выявлено статистически значимое снижение в сравнении с амнестическим типом МСІ регуляторных функций ($p < 0,05$). Они допускали большее число ошибок в пробах усложненного выбора, им свойственна сниженная беглость речи. С ошибками выполнялись пробы на кинетическую организацию «кулак-ребро-ладонь» (динамический праксис), с трудностями удержания трехэтапной программы, плавного переключения с одного двигательного акта на другой, с затруднениями удержания правильной моторной последовательности, для повышения эффективности выполнения заданий пациенты применяли компенсаторные прием – подключение внешней речи, что позволяло увеличить контроль за движениями. У 68 пациентов основной группы и у 21 пациента группы сравнения определен монофункциональный тип неамнестического МСІ, представленный преимущественным поражением регуляторной функции (фактически это дизрегуляторный тип МСІ). В 77 случаях в основной группе и в 30 случаях в группе сравнения помимо регулятивной дисфункции наблюдались дисфункциональность иных когнитивных функций (оптико-пространственной, праксиса), что позволило диагностировать у этих пациентов мультифункциональный неамнестический тип МСІ (Схема 2).



Схема 2. Распределение участников исследования по нейропсихологическим типам синдрома мягкого когнитивного снижения.

Разделение амнестического и неамнестического типов MCI на моно- и мультифункциональные варианты сопряжено с уменьшением числа пациентов в подгруппе каждого типа и затруднением статистической обработки материала. В дальнейшем в ходе работы анализу подвергнуты базовые нейропсихологические подгруппы амнестического и неамнестического типов.

Таким образом, нейропсихологическая структура когнитивного расстройства участников исследования неоднородна, что позволяет выделить мягкое когнитивное снижение с преимущественным поражением памяти (моно- и мультифункциональные типы) и преимущественным поражением регулятивных функций при сохранной функции памяти (моно- и мультифункциональные типы). Группы исследования сопоставимы по долевого распределению нейропсихологических типов. Структура когнитивного компонента синдрома мягкого когнитивного снижения сопоставима в группах исследования. В основной и в группе сравнения мягкое когнитивное снижение амнестического типа включает нарушения эпизодической памяти «гиппокампального» типа (нарушение воспроизведения, не корректируемое приемами опосредованного запоминания,

нарушение узнавания, посторонние включения), зрительно-пространственных функций; при неамнестическом типе МСІ патологические измененными оказываются регуляторные и нейродинамические функции, дезавтоматизация деятельности, снижение контроля, программирования, необходимость речевой регуляции извне.

3.3.2. Особенности психопатологических факультативных симптомов у пациентов с мягким когнитивным снижением

Применение клинико-психопатологического и психометрического методов позволило выявить психопатологические симптомы у пациентов основной группы исследования. В рамках решения задач исследования и для соблюдения критериев включения пациентов в настоящее исследование при заполнении опросника NPI интервьюер инструктировался о том, что необходимо сообщать об особенностях поведения или симптомах пациента, присутствовавших в течение ближайшего месяца с просьбой игнорирования форм поведения и симптомов привычных для пациента на протяжении всей его жизни. Особенностью применения опросника NPI в настоящем исследовании является то, что вопросы о поведении, частоте, выраженности симптомов предлагаются как ухаживающему лицу/информанту, как это рекомендовано в классической трактовке шкалы, так и самому пациенту, что является возможным, поскольку в настоящем исследовании участвуют лица с умеренным, а не тяжелым, когнитивным расстройством. Это позволило оценить степень согласия/несогласия (от «полностью согласен» до «полностью не согласен») опрашиваемого лица со стандартными утверждениями опросника NPI и верифицировать информацию по каждому пункту. Таблица 20 иллюстрирует стратификацию материала настоящего исследования на группы исследования, основную и сравнения, по наличию/отсутствию в составе когнитивного синдрома факультативных некогнитивных феноменов.

Таблица 20.

Встречаемость некогнитивных симптомов у пациентов с МСІ в группах исследования (результаты заполнения опросника NPI).

Психопатологический симптом	Группы исследования				PearsonChi-Square
	Основная		Сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Бред	68	36,0	0	0,0	0,000
Галлюцинации	12	6,3	0	0,0	0,000
Ажитация/агрессия	48	25,4	0	0,0	0,000
Депрессия/дисфория	77	40,7	0	0,0	0,000
Тревога	89	47,1	0	0,0	0,000
Апатия/равнодушие	52	27,5	0	0,0	0,000
Раздражительность/неустойчивость настроения	60	31,7	0	0,0	0,000
Расстройство сна и поведения в ночное время	95	50,3	0	0,0	0,000
Расстройство аппетита и пищевого поведения	68	36,0	0	0,0	0,000
Всего:	189		75		

Долевое распределение некогнитивных симптомов в основной группе показывает, что наиболее часто встречаемыми оказались расстройства сна и поведения в ночное время (50,3%), тревога (47,1%), депрессия/дисфория (40,7%). Самым редко встречаемым симптомом оказались расстройства восприятия (6,3%). Анализ обнаруженных психопатологических симптомов позволил оценить частоту их встречаемости, степень выраженности и уровень дистресса для микросоциального окружения пациента, вызванного этим симптомом.

У 65 пациентов основной группы (34,4%) бредовые высказывания встречались ежедневно, у 3 пациентов (1,6%) – несколько раз в неделю. У пациентов выраженность симптомов оценивалась как легкая, симптом практически не влиял на поведение больного, в ряде случаев вызывал кратковременное напряжение. Наиболее часто встречались бредовые идеи материального ущерба малого размаха («кухонный бред») (36 чел.) в адрес лиц из ближайшего окружения (членов семьи, соседей), пациенты обвиняли их в краже вещей, денег, документов, попытках присвоить жилье. У 7 человек выявлялись болезненные идеи отравления, бред в этих случаях был хроническим, интерпретативным, монотематичным, с убежденностью пациентов, что ближайшие члены семьи либо ухаживающее лицо добавляют в пищу «яд», что проявлялось в отдельных высказываниях, часто в ситуации приема пищи («...что – то подсыпано...»), «...отравленное мне даете...»). В 9 случаях выявлялся бред

ревности без тенденции к систематизации, оставаясь в пределах сверхценного бреда. В 11 случаях в структуре бреда - опасение относительно наличия тяжелого и неизлечимого заболевания (онкологическое заболевание). У 5 пациентов выявлены бредовые идеи сутяжничества. Выявленный во всех случаях бред отличался сугубой конкретностью, отсутствием признаков усложнения бредовой фабулы, снижением уровня суждений.

Галлюцинации выявлены у 12 пациентов, в 3-х случаях (1,6%) наблюдались реже раза в неделю, в одном случае (0,5) – несколько раз в неделю, но не ежедневно, в 11 случаях (5,8%) появлялись у пациента не менее одного раза в день. Выраженность расстройств восприятия в 4-х случаях (2,1%) расценивалась как умеренная, симптом влиял на поведение больного, вызывал заметное напряжение пациента; в 8-ми случаях (4,2%) симптом расценивался тяжелым, вызывал сильное психическое напряжение, практически полностью определяя необычное или странное поведение больного. Такие пациенты чаще испытывали истинные обонятельные (3 чел.) и вкусовые галлюцинации (4 чел.), особенностью которых была их незавершенность, непродолжительность (несколько минут), аудиальные расстройства восприятия имели незавершенный, эпизодический характер, по типу «окликов» по имени (5 чел.).

Ажитация выявлялась в 48 случаях (25,4%), в одном случае - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день, 47 (24,9%) – ежедневно. Выраженность данного симптома у пациентов от легкой до умеренно выраженной. При которой симптом влияет на поведение больного, вызывает заметное напряжение. Ажитация проявлялась беспокойным поведением, пациенты как бы не находили себе место, ходили взад-вперед по комнате, перекладывали вещи, беспокойство сопровождалось вздохами, иногда вербальной агрессией (крики, оскорбления, брань). В 2-х случаях вербальная агрессия сочеталась с физической.

Депрессия выявлялась у 77 пациентов (40,7%) во всех случаях наблюдалась постоянно в течение дня. Выраженность 11 (5,8%) - умеренная, симптом влияет на поведение больного, вызывает заметное напряжение, у 66 пациентов (34,9%) - тяжелая, симптом практически полностью определяет болезненное поведение

больного. Оценивались комплексно внешний облик, поведение, двигательная активность, спонтанные высказывания депрессивного содержания, жалобы соматического характера, «брюзжание». Пациенты заявляли о нежелании жить, собственно суицидальные намерения при этом отрицались. Депрессивный симптомокомплекс носил незавершенный характер, жалобы на собственно «плохое настроение» выявлялись редко. О сниженном настроении свидетельствовали депрессивная мимика и пантомимика, моторная заторможенность. Наблюдаемые лица предъявляли однообразные жалобы соматического характера, которые не находили клинического подтверждения, в т.ч. высказывались об отсутствии аппетита, нежелании есть. Выявлялись признаки негативной аффективности.

У 89 пациентов (47,1%) выявлялась тревога, у всех этих больных данный симптом наблюдался ежедневно, имел характер генерализованной тревоги с постоянным напряжением, беспокойством, в том числе двигательным. У 65-ти пациентов (4,2%) выраженность тревоги расценивалась как умеренная, когда симптом влиял на поведение больного, вызывал заметное напряжение; у 24 пациентов (42,9%) временами наблюдалась тяжелая тревога, симптом вызывает сильное психическое напряжение, в моменты тревоги поведение практически полностью подчинялось аффекту, сопровождалось двигательным беспокойством, стремление находиться рядом с близким человеком, с активными высказываниями о возможных неприятностях, которые могут произойти с членами семьи, опасениями за их здоровье и благополучие. Часто наблюдалась сочетание двигательного и идеаторного компонентов тревоги – пациенты были моторно беспокойны, неусидчивы, задавали повторяющиеся вопросы однообразного содержания, громко вздыхали, всхлипывали. Вербальная активность в ряде случаев носила стереотипный характер в виде многократных повторений одних и тех же фраз, после вербального подбадривания, на короткое время прекращалась. В ряде случаев на фоне интенсивной тревоги наблюдались подъемы артериального давления, купируемые приемом анксиолитиков.

Апатия наблюдалась у 52 пациентов (27,5%), у всех этих пациентов – ежедневно. У 12 пациентов (6,3%) - выраженность легкая, симптом присутствовал, но

практически не влиял на поведение больного или влияет незначительно (не вызывает заметного субъективного дискомфорта); в 40 случаях (21,2%) выраженность умеренная, симптом влияет на поведение больного. У этих участников исследования были значительно снижены общительность, инициативность в выполнении привычных дел, вовлеченность в совместную деятельность, интерес к происходившим вокруг событиям, в том числе и к тем, которые в прошлом вызывали интерес и вовлеченность. При сохранности навыков ухода за собой они были безразличны к внешнему виду, физическим условиям, приему пищи, слабо реагировали на встречу со значимыми ранее людьми.

Раздражительность выявлялась у 60-ти пациентов, 31,7% от всей основной группы. Во всех наблюдаемых случаях она была ежедневной. В 7-ми случаях (3,7%) ее выраженность оценивалась как легкая, симптом присутствует, но практически не влияет на поведение больного или влияет незначительно (не вызывает заметного внутреннего напряжения), у 9-ти пациентов (4,8%) расценивалась умеренной, когда симптом оказывал влияние на поведение больного, вызывал заметное напряжение с изменением поведения. У 46 больных (24,3%) выраженность раздражительности определена как тяжелая, поскольку симптом вызывал сильное психическое напряжение, практически полностью определяя поведение больного. В рамках данного симптома оценивалась устойчивость аффективного фона участников исследования, склонность к быстрому изменению аффекта, собственно раздражительность

У 95 пациентов (50,3%) наблюдались нарушения сна и ночного поведения. У 4-х пациентов (2,1%) нарушение ночного поведения наблюдалось примерно 1 раз в неделю, у 14-ти больных (7,4%) - несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день; у 77-ти пациентов (40,7%) – еженощно. По степени выраженности – в 16-ти случаях (8,5%) симптом имел легкую степень, проявлялся тем, что, несмотря на присутствие, практически не влиял на поведение больного или влиял незначительно. У 18-ти пациентов (9,5%) выраженность определялась как умеренная, симптом влияет на поведение больного, вызывает заметное напряжение. У 61-го пациента (32,3%) имел тяжелую выраженность, вызывал

сильный субъективный дистресс, определяя поведение больного. Пациенты с трудом засыпали, пробуждались с различной частотой, ходили по помещению в ночное время, занимались какой – либо деятельностью, рано пробуждались. Во время ночных пробуждений участники исследования выходили из комнат, будили родственников, подходили к ним с различными вопросами, в ночное время устраивали неуместную уборку в квартире и т.д., иногда, проснувшись ночью, спокойно сидели на кровати, в кресле, затем ложились в постель и засыпали.

Нарушения аппетита и пищевого поведения наблюдалось у 68-ми пациентов (36,0%). В трех случаях это происходило до нескольких раз в неделю, но реже, чем каждый день. В 66-ти случаях (34,9%) нарушение пищевого поведения носило устойчивый характер, проявляясь постоянно, ежедневно. Выраженность симптома в исследуемой группе различна. В 38 случаях (20,1%) легко выраженный симптом практически не влиял на поведение больного или влиял незначительно (не вызывает значимого дистресса). У 32-х пациентов (16,9%) симптом проявлялся умеренно, оказывая влияние на поведение больного, вызывая субъективный дистресс, нарушения поведения. В 24 случаях наблюдалось снижение аппетита, в 13 случаях – повышение аппетита и интенсивное пищевое поведение, в 31 случае – искажение пищевого поведения с формированием новых вкусовых предпочтений и пристрастий.

Для оценки выраженности симптомов депрессии в течение недели до исследования в основной группе и в группе сравнения применена шкала Гамильтона (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression, HDRS, или HAM-D), для количественной оценки симптомов тревоги заполнялась шкала Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Anxiety, HAM-A) (Таб. 21).

Подсчет суммарного балла шкал HAM-D подтвердил статистическое различие по суммарному баллу между группами: основная группа 7,000 (6,000÷11,000) (медиана), группа сравнения: 5,000 (5,000÷6,000) (медиана) ($p=,000$). Медиана суммарного балла шкалы HAM-A в основной группе составила 6,000 (5,000÷9,000), в группе сравнения 5,000 (5,000÷5,000) ($p=,000$). Выраженность аффективных симптомов тревоги и депрессии при амнестическом и неамнестическом типах

синдрома мягкого когнитивного снижения в основной группе значимо превосходила аналогичные показатели в соответствующих когнитивных подгруппах группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 21.

Выраженность симптомов депрессии и тревоги в нейропсихологических подгруппах (Медиана суммарного балла шкал HAM-D, HAM-A, Mann-Whitney Test).

Шкала	Амнестический тип			Неамнестический тип		
	Основная группа	Группа сравнения	P	Основная группа	Группа сравнения	P
HAM-D	7,000 (6,000÷10,000)	6,000(5,000÷6,750)	0,003	7,000 (6,000÷11,000)	5,000(5,000÷6,000)	0,000
HAM-A	6,000(5,000÷8,000)	5,000(5,000÷5,000)	0,008	8,000(5,000÷9,000)	5,000(5,000÷5,000)	0,000
Всего	44	24		145	51	

Встречаемость некогнитивных психопатологических симптомов при амнестическом и неамнестическом нейропсихологических типах представлена на рисунке 12.

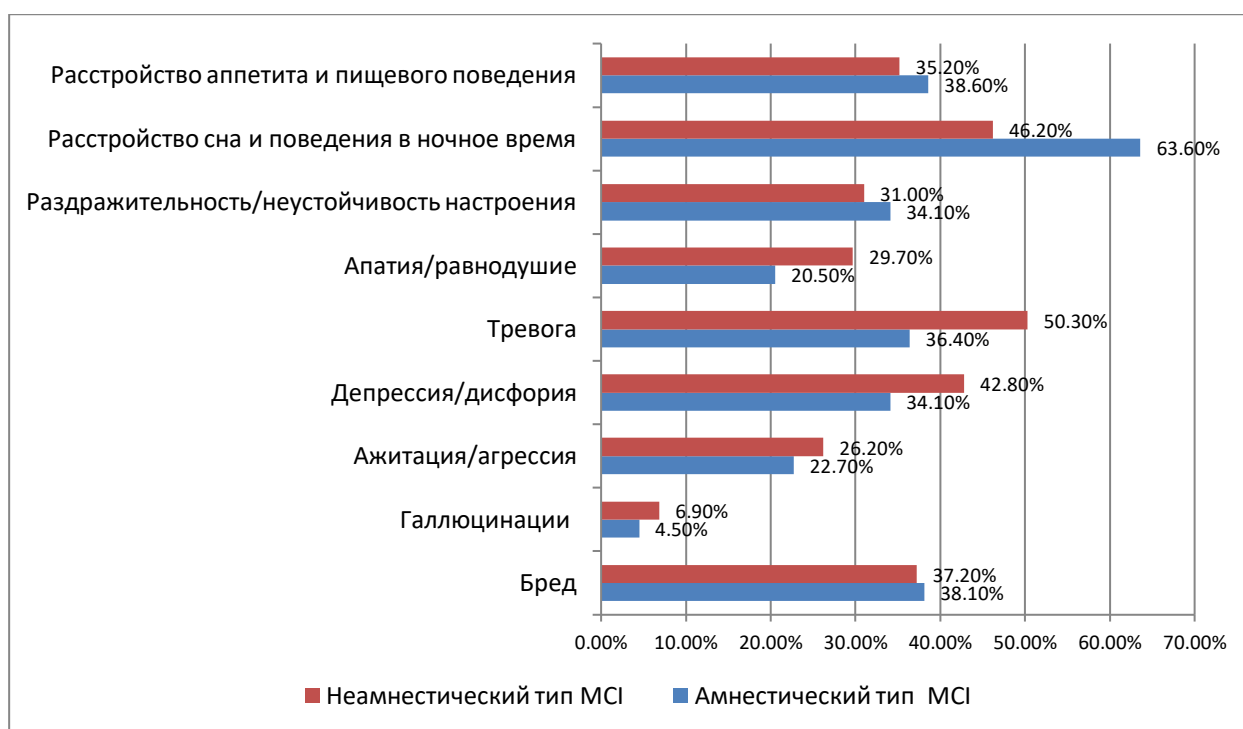


Рисунок 12. Встречаемость некогнитивных симптомов при амнестическом и неамнестическом типах МСИ.

Встречаемость болезненных идей, расстройств восприятия, нарушений аппетита и пищевого поведения сопоставима у пациентов с амнестическим и неамнестическим типами МСИ ($p > 0,05$). Нарушения сна и ночного поведения чаще встречались у лиц с амнестическим типом МСИ ($p < 0,05$). Психопатологические симптомы аффективного спектра достоверно чаще наблюдались у лиц с неамнестическим умеренным когнитивным расстройством ($p < 0,05$).

При амнестическом типе мягкого когнитивного снижения у 12 пациентов (27,3%) бредовые идеи встречались ежедневно, 2-е пациентов (4,5%) высказывали болезненные идеи неоднократно в течение недели, но не ежедневно. Расстройства восприятия (зрительные галлюцинации) выявлены у 2-х пациентов, редкие, умеренные по выраженности с влиянием на поведение больных. У десяти пациентов ежедневно наблюдалась ажитация, имевшая тяжелую выраженность, вызывала значимый дистресс больных, определяла их поведение, в отдельные периоды трансформировалась в агрессию. Депрессия умеренной выраженности выявлялась у 15 пациентов, у 16 исследуемых выявлялась тревога, у всех этих

больных данный симптом наблюдался ежедневно, у большинства тревога имела умеренную выраженность, сопровождалась значимыми вегетативными проявлениями симпатoadреналового типа. Апатия присутствовала у 9 пациентов, симптом носил постоянный ежедневный характер, по степени тяжести чаще был легким (3 пациента) или умеренно выраженным (6 пациентов). Психопатологический симптом – раздражительность, обнаруживался у 15-ти респондентов, присутствовал ежедневно, был умеренно выражен, оказывал влияние на поведение больных, вызывая дистресс как у них, так и у окружающих. У 28 пациентов наблюдались нарушения сна и ночного поведения, симптом носил стабильный характер, проявляясь каждую ночь, в 15-ти случаях был умеренной выраженности, у 13-ти пациентов достигал выраженной степени, существенно дезадаптируя больного, оказывал влияние на окружающих. Нарушение аппетита и пищевого поведения определялся у 17-ти пациентов, был постоянным, умеренной выраженности.

При неамнестическом типе синдрома мягкого когнитивного снижения в 54-х случаях выявлены бредовые идеи, высказываемые больными ежедневнос дистрессом носителя бреда и его окружения. Галлюцинации, наблюдаясь у 10 пациентов, у одного встречались несколько раз в неделю, у 9-ти больных – ежедневно, в 4-х случаях были умеренной выраженными, в шести - тяжелыми. Ажитация выявлялась у 38 исследуемых, имела различную тяжесть и частоту встречаемости: в одном случае наблюдалась несколько раз в неделю, у остальных – ежедневно, у 34-х пациентов была умеренно выраженной, у 4-х больных симптом достигал временами тяжелой степени. Стойкая гипотимия ежедневно выявлялась у 62-х пациентов, по выраженности симптома - в 7-ми случаях умеренная, в 54 случаях – изрядно выраженная. В данной подгруппе ежедневная тревога выявлена у 73-х пациентов, чаще выраженная (70 чел.), в двух случаях – умеренная. Ежедневная апатия наблюдалась у 43 пациентов, в у 9-ти исследуемых – легкая, в 34-х случаях умеренная. У 45-ти больных наблюдалась ежедневная раздражительность, у семи человек она имела легкую степень выраженности, у девяти – умеренную, у 31 пациента симптом был тяжело выражен. У 67 пациентов

наблюдались нарушения сна и ночного поведения, у 4-х больных ночное поведение нарушалось около одного раза в неделю, у 14-ти несколько раз в неделю, у 49-ти каждую ночь наблюдалось нарушенное ночное поведение. Нарушение аппетита и пищевого поведения выявлено у 51 пациента, в трех случаях оно встречалось несколько раз в неделю, у остальных носило ежедневный характер, степень выраженности легкая в 38 случаях, в 15 – умеренная.

Некогнитивные психопатологические симптомы у пациентов с мягким когнитивным снижением, составивших в настоящем исследовании основную группу, представлены психопатологическими ансамблями, у одного пациента выявлено до 4-х психопатологических симптомов, фиксируемых с помощью «Нейропсихиатрического опросника» (NPI). Применение клинико-психопатологического подхода с выделением конкретных клинических симптомокомплексов позволило объединить психопатологические симптомы, оцененные с помощью «Нейропсихиатрического опросника» (NPI), в подгруппы: аффективную, психотическую, поведенческую и возбуждения, по выделению доминирующего, синдромообразующего феномена (Таб.22).

Таблица 22.

**Распределение участников основной группы
по некогнитивным подгруппам.**

Подгруппы	Нейропсихологические типы МСІ				Всего	
	Амнестический		Неамнестический			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аффективная	24	54,5	75	52,4	99	52,9
Психотическая	15	34,1	58	40,6	73	39,0
Возбуждения	4	9,1	3	2,1	7	3,7
Поведенческая	1	2,3	7	4,9	8	4,3
Всего	44	100	143	100	187	100

$p=0,149$

Аффективная подгруппа включает следующие симптомы из перечня симптомов NPI: депрессия/дисфория, тревога, апатия/равнодушие. Среди участников

исследования наиболее часто из аффективных симптомов наблюдалась тревога (в 50,3% случаев при амнестическом типе МСИ и 36,4% при неамнестическом типе МСИ), второе место по частоте встречаемости занимала гипотимия (в 42,8 при амнестическом типе МСИ и в 34,1% при неамнестическом типе МСИ). Апатия выявлена практически у трети пациентов с амнестическим типом МСИ (29,7%) и в 20,5% случаев при неамнестическом типе. В 42,3% случаев гипотимия сочеталась с тревогой, в 41,0% случаев – с апатией, лишь у 17,9% наблюдалась изолированно от иных аффективных симптомов. Тревога в 16,8% выступала изолированно, в 83,2% являлась компонентом большого аффективного либо психотического синдрома. Апатия в 28,3% из выявленных случаев фиксировалась как изолированный симптом, в 71,7% случаев являлась одним из структурных компонентов сложного психопатологического синдрома. Среди аффективных синдромов наблюдались депрессивно-тревожный синдром, депрессивно-апатический, депрессивный (меланхолический), тревожный синдром, соответствующий по клинико-динамическим и психопатологическим характеристикам генерализованному тревожному расстройству, апатический.

Депрессивно-тревожный синдром (29 пациента) характеризовался сочетанием сниженного настроения, вялости, пессимизма, как типичных проявлений гипотимии, с напряжением, внутренним беспокойством, невозможностью расслабиться, как проявлений тревоги. Средний балл по шкале НАМ-А у таких пациентов составлял $16,1 \pm 2,3$ балла, соответствуя умеренно выраженной тревоге у 20 пациентов, пограничной тревоге у 7 пациентов. Средний балл по шкале НАМ-D составил $17,3 \pm 3,7$ баллов – 24 пациента – депрессия средней тяжести, 9 пациентов – легкое депрессивное расстройство. Появление тревоги опережало по времени депрессию, формирование которой провоцировалось стрессовым фактором, такие пациенты отличались повышенной готовностью к ответу на стресс, стрессовыми событиями оказывались межличностные конфликты, выход на пенсию, утрата объектов привязанности. Если гипотимия являлась постоянно присутствующим практически стабильным психопатологическим симптомом, проявляясь подавленностью, ангедонией, то у 19 пациентов тревожные проявления носили,

преходящий, пароксизмальный характер появляясь в ответ на личностно-значимое событие либо аутохтонно. Тревожная экзацербация в этих случаях развивалась по типу панической атаки легко или умеренно выраженной с тревожным беспокойством, охваченностью тягостными мыслями, невозможностью расслабиться, мышечным напряжением, двигательным беспокойством, страхом или предчувствием опасности. У 10 пациентов тревога, наблюдаемая в структуре депрессивного синдрома, напоминала генерализованное тревожное расстройство с наличием «свободноплавающей тревоги». У пациентов наблюдался вегетативный симптомокомплекс, включавший чувство дурноты, нарушения сна, снижение аппетита, массы тела, чувство неуверенности в себе, вины, стыда перед окружающими по различным поводам, больные склонны осуждать себя за проступки, часть пациентов сообщали о «тоскливом страхе».

Депрессивно-апатический синдром, выявленный у 32-х пациентов, проявлялся угнетением мотивации (снижение «хотения»), подавленностью влечений, эмоциональный отклик на положительные и отрицательные события снижен, субъективно важные события пациенты воспринимали отстраненно, «будто со стороны», была нарушена идентификация интересов, потребностей, появлялось ощущение бессмысленности существования. Пациенты испытывали чувство бессилия при необходимости принять решения, они отмечали трудности сосредоточения на проблеме или поиске выхода из нее. Пациенты были малоподвижны, пассивны. Настроение чаще характеризовали как «пустое», «никакое». Пациенты двойственно относились к своему болезненному состоянию, с одной стороны, они частично воспринимали его как болезненное, но были пассивны в плане борьбы с этим состоянием и попыткой вернуть прежнюю жизненную активность, демонстрируя некое примирение с болезнью. По наблюдениям некоторых ухаживающих, первыми признаками апатической депрессии было снижение эмоционально-дифференцированного отношения к когнитивному снижению, пациентов переставали волновать интеллектуальные неудачи, снижение мнестических способностей. Постепенно снижалось либидо, нарушался аппетит. Менялась свойственная пациенту эмоциональная экспрессия

как на негативные, так и на позитивные раздражители. Пациенты отмечали ощущение общей мышечной слабости, которая, как правило, уменьшалась при физической нагрузке. Средний балл по шкале HAM-D у пациентов с апатической депрессией был $11,2 \pm 2,3$, что соответствует легкому депрессивному расстройству. Собственно депрессивный синдром выявлен у 11 пациентов. Выраженность депрессии определялась средним баллом по HAM-D $12,6 \pm 2,3$. Ведущим депрессивным аффектом выступала тоска, интенсивность тоскливых, меланхолических переживаний определяло степень чувства вины, недовольства собой. Моторная и идеаторная заторможенность, снижение побуждений к деятельности «подпитывали» идеи самообвинения, самоуничтожения из-за невозможности вести «обычную жизнь в обычном темпе и объеме дел». Как правило, вслед за сомато-вегетативными проявлениями (снижение аппетита, нарушения сна, колебания АД, телесные проявления – «тяжесть», «давление» за грудиной) отмечалось снижение физической активности, идеаторные нарушения (снижение концентрации внимания, депрессивные монотематические идеи), эмоциональной откликаемости (потеря интереса к прежним увлечениям), коммуникативных навыков, объем межличностных контактов, нарастала безучастность к окружающему, пессимизм, идеи вины.

Тревожный симптомокомплекс выявлен у 20 пациентов, тревога у которых соответствовала клиническим критериям генерализованного тревожного расстройства, поскольку имела стойкий характер, не ограничивалась четкими средовыми обстоятельствами, была представлена опасениями и беспокойством о будущих неудачах, волнением. Жалуются на мышечное напряжение, головные боли напряжения, невозможность расслабиться, пациенты были суетливыми. Они отмечали потливость, сердцебиение, тахипноэ, эпигастральный дискомфорт, головокружение, сухость во рту и проявления вегетативной дисфункции. Симптоматика генерализованного тревожного расстройства имела признаки размытой, «плавающей тревоги», неопределенного постоянного беспокойства, внутреннего напряжения, предчувствия несчастий. Усиление тревоги вызывали реальные незначительные конфликты, стрессы обыденной жизни. Средний балл по

шкале НАМ-А у этих пациентов составил $11,4 \pm 2,7$, что соответствует пограничной тревоге.

Апатический синдром выявлен у 7-ти пациентов. Состояние больных характеризовалось субъективным ощущением снижения эмоционального отклика как на отрицательные, так и на положительные события, эмоционально отстраненное, «объектное» восприятие субъективно значимой информации, у пациентов отсутствовали какие-либо стойкие, дифференцированные стремления и побуждений, снижалась внутренняя психическая активность и побудительная сила прежде лично важных мотивов, выражено снижался уровень привычных потребностей, снижалась двигательная активность и способность к целенаправленным усилиям, исчезала субъективная необходимость в совершении любого действия, нарастали трудности во вработываемости в деятельность, особенно выраженные вначале деятельности, по мере продолжения действия, продуктивность возрастала, обеднение «опустошение» мыслительной сферы по содержанию.

В 61 случае выявлены бредовые синдромы, в 7 случаях – галлюцинаторно-бредовые синдромы, у 5-ти пациентов – галлюцинаторные синдромы. Бредовые синдромы представлены бредом материального ущерба (59,0% (всего 36 чел.) от всех бредовых психозов, из них 6 случаев в при амнестическом типе МСИ, 30 случаев у пациентов с неамнестическим типом МСИ); в 14,7% - бредом ревности (9 чел., 3 – амнестический тип МСИ, 6 – неамнестический тип МСИ); 18,0% - ипохондрический бред (всего 11 случаев – 4 амнестический, 7 неамнестический тип МСИ); 8,3% - бред сутяжничества (5 чел. – все неамнестический тип МСИ).

Бредовые идеи материального ущерба характеризовались малым масштабом, были конкретны, отсутствовала тенденция к расширению бредовой фабулы и включению в болезненную систему иных лиц, помимо непосредственного ближайшего окружения. Пациенты высказывали идеи мелкого обкрадывания, аффективная насыщенность их была неравномерна, чаще имела ситуационно обусловленный характер, усиливаясь на фоне межличностных конфликтов, эмоционального напряжения, изменения микросоциальных условий, на фоне

астении либо интеллектуального истощения пациенты заявляли, что их вещи украдены, предполагали возможных виновников, бывали насторожены и недоверчивы к ним, подобные «экзацербации» имели тенденцию к повторению, но без углубления и расширения болезненной фабулы и круга вовлеченных лиц. Четырьмя пациентами этой подгруппы болезненные психотические идеи ущерба высказывались постоянно, в круг «неблагонадежных» попадали лица, с которыми у пациентов задолго до болезни складывались длительные неприязненные отношения, именно их пациенты обвиняли в кражах, попытках проникнуть в квартиру, наблюдалось соответствующее фабуле бреда поведение больных с попытками выстроить баррикады, препятствия на пути «воров». Данным болезненным идеям была присуща характерная для поздних психозов конкретность фабулы, ее ограниченность ситуацией проживания, направленность на непосредственное окружение, кататимный характер, вкрапления элементов морального притеснения, отношения, содержание психоза часто воспринималось окружающими как обострившийся семейный или межличностный конфликт.

Бредовые идеи ревности наблюдались у преморбидно недоверчивых людей, склонных к излишнему контролю семейных партнеров, занимающих лидерские, а зачастую диктаторские, авторитарные позиции в семье. По наблюдению ухаживающих лиц болезненные высказывания опережали появление когнитивных проблем на несколько лет (в среднем 4-5 лет) и совпадали с прединволюционными либо ранними инволюционными личностными изменениями, представленными усилением ригидности, подозрительности, часто недоверчивости. На момент оценки в настоящем исследовании во всех данных случаях отмечалась вторичная по отношению к бреду гипотимия, представленная эмоциональной подавленностью, раздражительностью. Пациенты обвиняли партнеров в измене, пытались контролировать объект бреда, при этом тенденции к систематизации не было, «бредовые» вспышки совпадали с эмоциональным напряжением, болезненные высказывания при таких «экзацербациях» носили стереотипный характер, не наблюдалось тенденции к расширению фабулы, но сопровождалось

поведенческими эксцессами, ситуационно обусловленной тревогой, кратковременным субпсихотическим возбуждением.

Ипохондрический бред носил паранойяльный характер у 4 пациентов, соответствовал критериям интерпретативного, систематизированного, за 1-2 года до формирования болезненной идеи ухаживающие отмечали, что у пациентов наблюдалась лабильность аффекта, тревожность, на фоне которых появлялись предположения о физической болезни, носившие разрозненный характер. После кристаллизации бреда, характеризовавшейся «осознанием» у себя серьезной соматической болезни (чаще онкологического заболевания) происходила ретроспективная переоценка предшествовавших лет жизни, с «пониманием» развития истории мнимой болезни. При оценке в настоящем исследовании такие больные демонстрировали выраженную бредовую активность, направленную на доказательство наличия «опасной» болезни. У 7-ми пациентов выявлен депрессивно-паранойяльный ипохондрический бред, по описанию ухаживающих лиц, его формированию предшествовала выраженная гипотимия, сохраняющаяся несколько месяцев, на фоне которой и появлялись первые опасения за здоровье ипохондрического характера, которые на фоне значимой депрессии, сопровождаясь аффективно-обусловленными сомато-вегетативными сенсациями, являлись для пациентов неоспоримыми подтверждениями их физической болезни. По структуре данный ипохондрический бред был монотематическим, не был высоко систематизированным, к моменту включения в настоящее исследование телесные сенсации, не имели активности. Депрессивные переживания пациентов характеризовались стертостью, матовостью аффекта, с выраженным вяло-астеническим компонентом. Во всех наблюдаемых случаях ипохондрического бреда доманифестный период характеризовался изменениями личности, представленными нарастающей ригидностью, фиксацией на телесных проявлениях, сужением круга социальных контактов и интересов.

У 5-ти пациентов с неамнестическим типом мягкого когнитивного снижения выявлен паранойяльный бред сутяжничества. Обращали на себя внимание преморбидные личностные особенности этих больных, представленные

эмоционально-неустойчивыми, возбудимыми личностными чертами. Пусковым моментом для формирования бредаобразования явились социально-стрессовые и психогенные факторы с яркой эмоционально-личностной реакцией пациентов на них (увольнение с работы, недостаточная, по мнению пациента, выплата денежных средств). Сутяжный синдром в наблюдаемых случаях характеризовался тесной связью с травмирующими обстоятельствами, конкретностью. Структуру психотического синдрома дополняла тревога, нередко гневливость, повышенная раздражительность, фиксируемые в соответствующих пунктах шкалы NPI. Пациенты настойчиво искали «справедливость», были охвачены борьбой, все их интересы и были подчинены болезненной идее, они заявляли, что за их домогательствами лежат «особой государственной важности» решения, в их переживаниях доминировали идеи борьбы за справедливость, пациенты, вмешиваясь в организационную деятельность своих предприятий, что явно выходило за рамки их производственных обязанностей, находили изъяны, что являлось поводом для их кверулянтской активности, зачастую обращались за поддержкой к «общественности», искали «единомышленников», от родственников требовали беспрекословной поддержки, высказывали не систематизированные идеи преследования со стороны тех, на кого были направлены их жалобы, что приводило к расширению болезненной фабулы и числа вовлеченных в нее лиц. Наблюдалась переоценка собственной личностной значимости, формировался интерпретативный бред.

Наблюдаемый в 7-ми случаях галлюцинаторно-бредовый синдром (у 2-х пациентов с амнестическим типом МСИ и у 5-ти пациентов с неамнестическим типом МСИ) был представлен бредом отравления. В структуре данного галлюцинаторно-бредового синдрома расстройства восприятия носили синдромообразующий доминирующий характер, болезненные идеи выступали вторичными симптомами в синдромокинезе, так первичное расстройство вкусовой или обонятельной перцепции с фиксацией больного на «странном вкусе или запахе» пищи обуславливало формирование идей отравления с убежденностью, что его хотят отравить или уже отравили, отравляющий агент, доставлялся «газом», через

напитки (отрава подмешана в чай). Вывод о факте отравления основывался на изменении соматического самочувствия и по мнимым обонятельным и вкусовым ощущениям. Пациенты, пытаясь убедиться в природе отравления, дополнительно обследовались, отрицательные результаты способствовали расширению бредовой фабулы с вовлечением в нее все большего количества «заинтересованных» в смерти больного лиц. Факультативными компонентами данного психотического синдрома выступали тревожные либо депрессивные симптомы. Данный бред носил хронический монотематический характер.

Изолированный галлюцинаторный синдром выявлялся у 5-ти пациентов с неамнестическим типом умеренного когнитивного расстройства, был представлен вербальным галлюцинозом, развитию которого предшествовала тревога, внутреннее эмоциональное напряжение, страх. Синдромокинез включал помимо первоначального аффективного этапа последующее появление простейших аудиальных расстройств восприятия на фоне непомраченного сознания в форме окликов, недифференцированных шумов, с последующим развертыванием острого вербального галлюциноза, у 3-х пациентов носившего комментирующий характер, в 2-х случаях пациенты «слышали» брань, оскорбления в свой адрес. Галлюцинаторные наплывы сопровождалась усилением тревоги, двигательного беспокойства. Формирования бредовых идей у описанных пациентов не выявлялось, по мере стихания интенсивности галлюциноза к нему формировалось критичное отношение, пациентов тяготило данное расстройство, они активно искали специализированной помощи.

Подгруппа возбуждения включает расторможенность, ажитацию/агрессию, раздражительность/неустойчивость настроения изолированно наблюдалась у 4-х пациентов с амнестическим типом синдрома мягкого когнитивного снижения и у 3-х пациентов с неамнестическим типом мягкого когнитивного снижения. По наблюдениям ухаживающих лиц и по самоотчету пациентов, таким состоянием сформированы были за 3-5 лет до настоящего исследования, при этом психическое состояние отличалось напряжением, возбуждением, агрессивностью, сменяющейся болтливостью, неустойчивостью настроения, изменением его под

влиянием незначительных событий, несущественных жизненных трудностей, было представлено общей эмоциональной неуравновешенностью, лёгким переходом к состояниям ярости, гнева, повышенной раздражительностью в сочетании с быстрой истощаемостью, стремлением избегать нагрузок. Для таких пациентов характерны были внезапные изменения настроения с краткими эпизодами эмоциональных всплесков с плачем и смехом, зачастую обидчивостью, пессимизмом с экспрессивным выражением своих чувств. Наблюдавшаяся раздражительность, представлялась состоянием чрезмерного возбуждения в ответ на неприятность, нетерпимость или гнев, часто ассоциировалась с утомлением, болью. У 3-х пациентов в течение последних 1,5 - 2-х лет временами наблюдалось внешне беспричинное беспокойное поведение, пациент как бы не находил себе места, иногда это проявлялось бесцельным хождением вперед-назад по комнате, в других случаях - бесцельным переключиванием вещей, в некоторые моменты такое беспокойство сопровождалось вздохами, стонами. В подобные периоды такие пациенты жаловались на внутреннее напряжение, от которого не могли избавиться. Симптомы: расстройство сна и поведения в ночное время, расстройство аппетита и пищевого поведения составляют поведенческую подгруппу. Как изолированное от иных психопатологических расстройств, самостоятельное нарушение наблюдались у одного больного с амнестическим типом мягкого когнитивного снижения и в 7-ми случаях при неамнестическом типе мягкого когнитивного снижения. В остальных же случаях нарушение было широко распространено, включаясь дополнительным компонентом в структуру аффективных, психотических синдромов.

Статистические взаимосвязи между психопатологическими симптомами, выявленными у пациентов основной группы исследования, представлены в таблице (Приложение Б. Таб.1), сформированной по результатам проведенного корреляционного анализа. Характер связи определен величиной коэффициента корреляции r с учетом диапазона: сильная связь $r=\pm 0,7-1,0$, умеренная связь $r=\pm 0,5-\pm 0,7$, слабая связь $r=\pm 0,3-\pm 0,5$. Направление корреляционной связи определено

значениями переменных, отрицательное значение r указывает, что увеличение одной переменной связано с уменьшением другой ($-1 < r < 0$).

Прямые средней силы корреляционные связи установлены между психопатологическими симптомами: бред и галлюцинации, бред и депрессия, ажитация и тревога, ажитация и нарушения сна и ночного поведения, депрессия и тревога, депрессия и нарушения сна и ночного поведения, депрессия и нарушения аппетита и пищевого поведения, тревога и нарушение сна и ночного поведения.

Прямые слабой силы корреляционные связи определены между психопатологическими симптомами: бред и ажитация, галлюцинации и тревога, депрессия и галлюцинации, депрессия и апатия, тревога и раздражительность/неустойчивость настроения, апатия и нарушение аппетита и пищевого поведения. Установленные корреляционные связи сопоставимы с психопатологической структурой синдрома мягкого когнитивного расстройства.

Некогнитивные психопатологические симптомы, включенные в синдромальную структуру мягкого когнитивного снижения как дополнительные компоненты чаще субклинического уровня, гетерогенны, неоднородны по феноменологическим проявлениям, у ряда пациентов одновременно встречается несколько психопатологических симптомов, симптомы взаимодействуют между собой, отражая динамику того или иного психопатологического синдрома: психотического, аффективного, что позволяет объединить их в домены: аффективный, психотический, поведенческий, возбуждения.

Таким образом, структура синдрома мягкого когнитивного снижения участников основной группы в 100% случаев была многокомпонентной, включавшей основные когнитивные симптомы и дополнительные психопатологические симптомы, спектр факультативных психопатологических феноменов у пациентов основной группы исследования был разнообразен по клиническим проявлениям, частоте и степени выраженности.

3.3.3. Особенности взаимодействия некогнитивных и когнитивных компонентов синдрома мягкого когнитивного снижения

Неоднородность клинических типов некогнитивных психопатологических симптомов при мягком когнитивном снижении детерминировала необходимость сопоставления когнитивных показателей пациентов МСІ с различными психопатологическими подтипами с аналогичными показателями участников группы сравнения. (Приложение Б. Таб.2).

Сравнительный анализ когнитивных показателей представителей психопатологических подгрупп основной группы и пациентов группы сравнения выявил, что при сопоставимости суммарных баллов, полученных при заполнении когнитивных шкал MMSE и MoCa, имеются статистически значимые различия по результатам отдельных субтестов. Так по объему отставленного воспроизведения пациенты психотической подгруппы показали наиболее низкие результаты в сравнении с участниками других психопатологической подгрупп и группы сравнения ($p < 0,05$), помимо малого объема воспроизводимой после интерференции информации у пациентов с психотическими симптомами наблюдалось значительное число дополнительных «воспоминаний». Пациенты с психотическими симптомами хуже выполняли тесты на оценку пространственно-зрительных способностей (рисование циферблата и копирование трехмерного куба), по результатам этого субтеста они статистически значимо отставали у пациентов иных психопатологических подгрупп и от участников группы сравнения ($p < 0,05$). Оценка множественных аспектов исполнительских функций по субтестам рисования линий по пронумерованным точкам, фонематическую беглость, способность к вербальной категоризации на два объекта выявила наиболее низкие показатели у пациентов с аффективной симптоматикой ($p < 0,05$). Пациенты с доминирующими симптомами возбуждения, поведенческими и аффективными нарушениями при выполнении заданий на внимание, способность к его концентрации, объем рабочей памяти, оцениваемые по совокупным баллам при прямом и обратном повторении числового ряда, «узнавании» заданной буквы, последовательном вычитании по 7 из 90 ($p < 0,05$), оказались менее успешными, чем лица из группы сравнения и пациенты с психотическими симптомами. Наименьший результат по «речевым» субтестам получен пациентами

психотической подгруппы, они испытывали трудности в повторении вслед за интервьюером фраз, называли менее 11 слов на букву «С» в течение минуты ($p < 0,05$). Пациенты с поведенческими симптомами и симптомами возбуждения чаще пациентов из других подгрупп и группы сравнения затруднялись в выполнении пробы на абстрагирование, затрудняясь сказать что общего между парами слов ($p < 0,05$). Таким образом, уже при первичной исходной оценке выявлена неоднородность и статистически значимые различия по выполнению отдельных когнитивных проб между представителями аффективной, психотической, поведенческой, возбуждения подгрупп, так и различия с группой сравнения.

В итоге, можно утверждать, что группы исследования сопоставимы по основным социально – демографическим параметрам, преморбидным особенностям личности, по возрасту начала когнитивного расстройства, темпу его дебюта. Синдром мягкого когнитивного снижения участников исследования неоднороден по нейропсихологической структуре, что позволило выделить амнестический и неамнестический типы. Встречаемость амнестического и неамнестического нейропсихологических типов МСІ в группах исследования сопоставима. Мягкое когнитивное снижение амнестического типа включает нарушения эпизодической памяти «гиппокампального» типа (нарушение воспроизведения, не корректируемое приемами опосредованного запоминания, нарушение узнавания, посторонние включения), зрительно-пространственных функций; при неамнестическом типе МСІ патологически изменены оказываются регуляторные и нейродинамические функции, дезавтоматизация деятельности, снижение контроля, программирования, необходимость речевой регуляции извне. Психопатологические типы мягкого когнитивного снижения различаются по структуре когнитивного поражения. Наиболее низкие суммарные показатели когнитивных шкал в аффективной подгруппе, у них наиболее грубые нарушения внимания и оперативной памяти, отставленное воспроизведение вербального ряда, низкие показатели речевых функций. В психотической подгруппе обнаружен наиболее значимый дефицит пространственно-зрительных функций в

сравнении с другими подгруппами, низкие показатели речевых функций, отставленное воспроизведение вербального ряда. В поведенческой подгруппе наиболее снижена в сравнении с другими подгруппами способность к абстрагированию, внимание и параметры оперативной памяти. В подгруппе возбуждения значимо снижено отставленное воспроизведение вербального ряда, параметры внимания и оперативной памяти.

КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОГО РАССТРОЙСТВА

4.1. Динамика когнитивных функций в группах исследования

Перспективный характер исследования детерминировал необходимость повторной оценки по исследуемым показателям, которая проводилась дважды - через 12 месяцев и через 24 месяцев от исходного обследования.

Через 12 месяцев обследовано 169 человек основной группы (36 чел. – амнестический тип МСИ, 133 чел. – неамнестический тип МСИ) и 70 пациентов группы сравнения (23 чел. - амнестический тип МСИ, 47 чел. – неамнестический тип МСИ).

В повторной оценке через 24 месяца участвовали 157 пациентов основной группы (33 чел.-амнестический тип МСИ, 124 чел.-неамнестический тип МСИ) и 60 пациентов группы сравнения (21 чел.- амнестический тип МСИ, 39 чел.-неамнестический тип МСИ). Выбытие пациентов из исследования связано с изменением места жительства, нежеланием продолжать участие в исследовании, с иными причинами.

Повторная оценка когнитивных функций проведена посредством заполнения шкал MMSE, MoCa (Таб.23).

Показатели когнитивных функций (суммарный балл MMSE, суммарный балл MoCa) участников исследования в динамике (медиана, Wilcoxon Signed Ranks Test).

Группы исследования	Суммарный балл шкалы MMSE			Суммарный балл шкалы MoCa		
	Исходная оценка	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Исходная оценка	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
Основная	26,000 (26,000÷ 27,000)	25,000 (24,000÷ 26,000)	23,000 (22,000÷ 24,000)	21,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (19,000÷ 21,000)	18,000 (16,500÷ 19,000)
P(Wilcoxon Test) 0,000			0,000	0,000		0,000
Сравнения	26,000 (26,000÷ 27,000)	26,000 (25,000÷ 26,000)	25,000 (24,000÷ 26,000)	21,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (19,000÷ 22,000)	21,000 (18,000÷ 21,000)
P(Wilcoxon Test)		0,000	0,000		0,000	0,000

Постепенное снижение когнитивных функций наблюдалось в обеих группах исследования, явилось статистически значимым в сравнении с исходными оценками ($p < 0,05$), что подтверждено суммарными показателями когнитивных методик (MMSE, MoCa).

Сравнение результатов повторного заполнения Монреальской шкалы оценки когнитивных функций через 12 месяцев выявило статистически значимые различия между группами исследования (Таб.24).

Показатели субтестов шкалы MoCa в группах исследования при повторной оценке через 12 месяцев (Медианы значений, Mann-Whitney Test).

Наименование субтеста	Группы исследований		P
	Основная	Сравнения	
Кратковременная память и непосредственное вспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,456
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин.	2,250 (,000÷3,000)	3,000 (2,000÷3,000)	0,051
Пространственно-зрительные функции	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	0,671
Исполнительские функции	1,000 (0,000÷1,000)	1,000 (0,000÷2,000)	0,246
Внимание, концентрация и рабочая память	0,000 (0,000÷0,000)	0,000 (0,000÷2,000)	0,116
Речевые функции	5,000 (4,000÷5,000)	5,000 (5,000÷5,000)	0,008
Абстрактное мышление	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)	0,288
Ориентировка во времени, пространстве	5,000 (4,000÷6,000)	5,000 (5,000÷6,000)	0,002
Всего	169	70	

Пациенты с некогнитивными психопатологическими симптомами хуже справлялись с заданиями на оценку речевых функций, чаще бывали дезориентированы в текущем времени ($p < 0,05$), объем отставленного воспроизведения у них ниже аналогичных показателей в группе сравнения. Оценка выполнения субтестов шкалы MoCa через два года от первоначального обследования выявила больше различий между группами исследования, чем первоначальная и через год (Таб.25).

Показатели субтестов шкалы MoCa в группах исследования при повторной оценке через 24 месяца (Медианы значений, Mann-Whitney Test).

Наименование субтеста	Группы исследований		P
	Основная	Сравнения	
Кратковременная память и непосредственное вспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,062
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин.	2,250 (,000÷3,000)	3,000 (,000÷3,000)	0,443
Пространственно-зрительные функции	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	0,635
Исполнительские функции	0,000 (0,000÷1,000)	1,000 (0,000÷2,000)	0,004
Внимание, концентрация и рабочая память	0,000 (0,000÷,000)	0,000 (0,000÷2,000)	0,074
Речевые функции	4,000 (4,000÷5,000)	5,000 (3,250÷5,000)	0,346
Абстрактное мышление	0,000 (,000÷1,000)	1,000 (1,000÷2,000)	0,001
Ориентировка во времени, пространстве	4,000 (4,000÷5,000)	5,000 (5,000÷6,000)	0,000
Всего	157	60	

Исполнительские функции ($p < 0,05$), внимание и оперативная память, абстрактное мышление ($p < 0,05$), ориентировка во времени и пространстве ($p < 0,05$), оказались значимо снижены у представителей основной группы, чем у пациентов из группы сравнения.

Для детальной оценки динамики когнитивных функций проведен анализ их показателей в нейропсихологических подгруппах – амнестической и неамнестической (Таб.26).

Статистически значимое снижение суммарных показателей шкал MMSE и MoCa при повторных оценках через 12 и 24 месяца выявлено при амнестическом типе МСІ в обеих группах исследования ($p < 0,05$) (Таб.26).

Показатели когнитивных функций (суммарный балл MMSE, суммарный балл MoCa) в динамике при амнестическом типе MCI (медиана, Wilcoxon Signed Ranks Test).

Группы исследования	Суммарный балл шкалы MMSE			Суммарный балл шкалы MoCa		
	Исходная оценка	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Исходная оценка	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
Основная	26,000 (25,250÷ 26,750)	23,500 (23,000÷ 24,000)	23,000 (22,000÷ 23,000)	22,000 (20,000÷ 22,000)	19,000 (17,000÷ 20,750)	18,000 (16,000÷ 19,000)
P(Wilcoxon Test) 0,000			0,000	0,000	0,000	0,000
Сравнения	26,000 (26,000÷ 27,000)	26,000 (25,000÷ 26,000)	23,000 (22,000÷ 24,000)	21,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (19,000÷ 22,000)	18,000 (17,000÷ 20,000)
P(Wilcoxon Test) 0,000			0,000	0,002	0,000	0,000

Результаты повторных оценок по когнитивным методикам у пациентов с неамнестическим типом мягкого когнитивного снижения представлены в таблице 27.

Таблица 27.

Показатели когнитивных функций (суммарный балл MMSE, суммарный балл MoCa) в динамике при неамнестическом типе MCI (медиана, Wilcoxon Signed Ranks Test).

Группы исследования	Суммарный балл шкалы MMSE			Суммарный балл шкалы MoCa		
	Исходная оценка	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Исходная оценка	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
Основная	26,000 (25,250÷ 27,000)	26,000 (25,000÷ 26,000)	25,000 (22,000÷ 25,000)	22,000 (19,250÷ 23,000)	21,000 (19,000÷ 23,000)	20,000 (17,000÷ 21,500)
P(Wilcoxon Test) 0,000			0,000	0,010	0,000	0,000
Сравнения	26,000 (26,000÷ 27,000)	26,000 (25,000÷ 26,000)	26,000 (24,000÷ 26,000)	21,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (20,000÷ 22,000)	21,000 (19,000÷ 21,000)
P(Wilcoxon Test) 0,000			0,000	0,002	0,000	0,000

Статистически значимое снижение суммарных показателей шкал MMSE и MoCa при повторных оценках через 12 и 24 месяца выявлено при неамнестическом типе MCI в обеих группах исследования ($p < 0,05$). Сопоставление суммарных

показателей по MMSE и MoCa между нейropsychологическими подтипами показало более высокую интенсивность снижения этих показателей через 12 и 24 месяца у пациентов основной группы с амнестическим типом МСІ, чем у лиц с неамнестическим типом МСІ в этой же группе ($p < 0,05$). В группе сравнения статистически значимых различий в прогрессивности амнестического и неамнестического типов не выявлено.

Анализ результатов когнитивных субтестов, выполненных пациентами с амнестическим и неамнестическим типами мягкого когнитивного снижения, выявил статистически значимые отличия между представителями групп исследования с одинаковым типом МСІ (Приложение Б. Таб.3). Оценка, проведенная через 1 год, показала, что пациенты основной группы с амнестическим типом МСІ имеют достоверно более низкие показатели тестов на отсроченное воспроизведение, пространственно-зрительные функции, внимание, оперативную память, речь, ориентировку во времени ($p < 0,05$), чем представитель группы сравнения. Пациенты основной группы с неамнестическим типом МСІ достоверно чаще имеют затруднения при выполнении заданий на оценку пространственно-зрительных и речевых функций, чем лица из группы сравнения ($p < 0,05$). Аналогичное исследование, проведенное через два года от начала настоящей работы, выявило статистически значимые различия в выполнении методик на оценку отсроченного воспроизведения, зрительно-оптических, исполнительских, речевых функций, внимания, ориентировки у пациентов основной группы с амнестическим типом МСІ ($p < 0,05$). Усилилась разница в эффективности выполнения тестов на отсроченное воспроизведение, зрительно-пространственные, исполнительские, речевые функции, ориентировку у пациентов основной группы с неамнестическим типом МСІ в сравнении с представителями группы контроля.

Применение знакового рангового теста Wilcoxon выявило статистически значимую отрицательную динамику по параметрам отсроченного воспроизведения ($p = 0,002$), зрительно-оптическим ($p = 0,001$), речевым функциям ($p = 0,000$), ориентировки ($p = 0,000$) у пациентов амнестического типа основной группы через 12 месяцев от

начала исследования. Через 2 года от начала наблюдения пациенты основной группы с амнестическим типом МСІ ухудшили выполнение не только всех выше указанных тестов, но и на исполнительские функции ($p=0,000$) и абстрактное мышление ($p=0,000$). Пациенты группы сравнения с амнестическим типом МСІ при повторной 12-ти-месячной оценке показали достоверно низкие результаты в сравнении с исходной оценкой по речевой функции ($p=0,024$); через 24 месяца у них достоверно ухудшился результат по отсроченному воспроизведению ($p=0,025$), речи ($p=0,001$), ориентировке ($p=0,034$). Участники основной группы с неамнестическим типом МСІ через 12 месяцев показали статистически значимо в сравнении с исходной оценкой ниже результат по показателям отсроченного воспроизведения ($p=0,000$), зрительно-оптическим ($p=0,002$), исполнительским ($p=0,000$), речевым ($p=0,000$) функциям, способности к абстрагированию ($p=0,000$), ориентировке ($p=0,000$). Пациенты с неамнестическим типом группы сравнения через 24 месяца достоверно (в сравнении с исходной оценкой) ухудшили результат по показателям: отсроченного воспроизведения ($p=0,046$), исполнительских функций ($p=0,005$), речи ($p=0,023$), абстрагирования ($p=0,000$), ориентировке ($p=0,025$).

Таким образом, интенсивность и объем когнитивного ухудшения у пациентов основной группы при амнестическом и неамнестическом типах МСІ значимо выше аналогичных показателей в соответствующих нейропсихологических подгруппах группы сравнения.

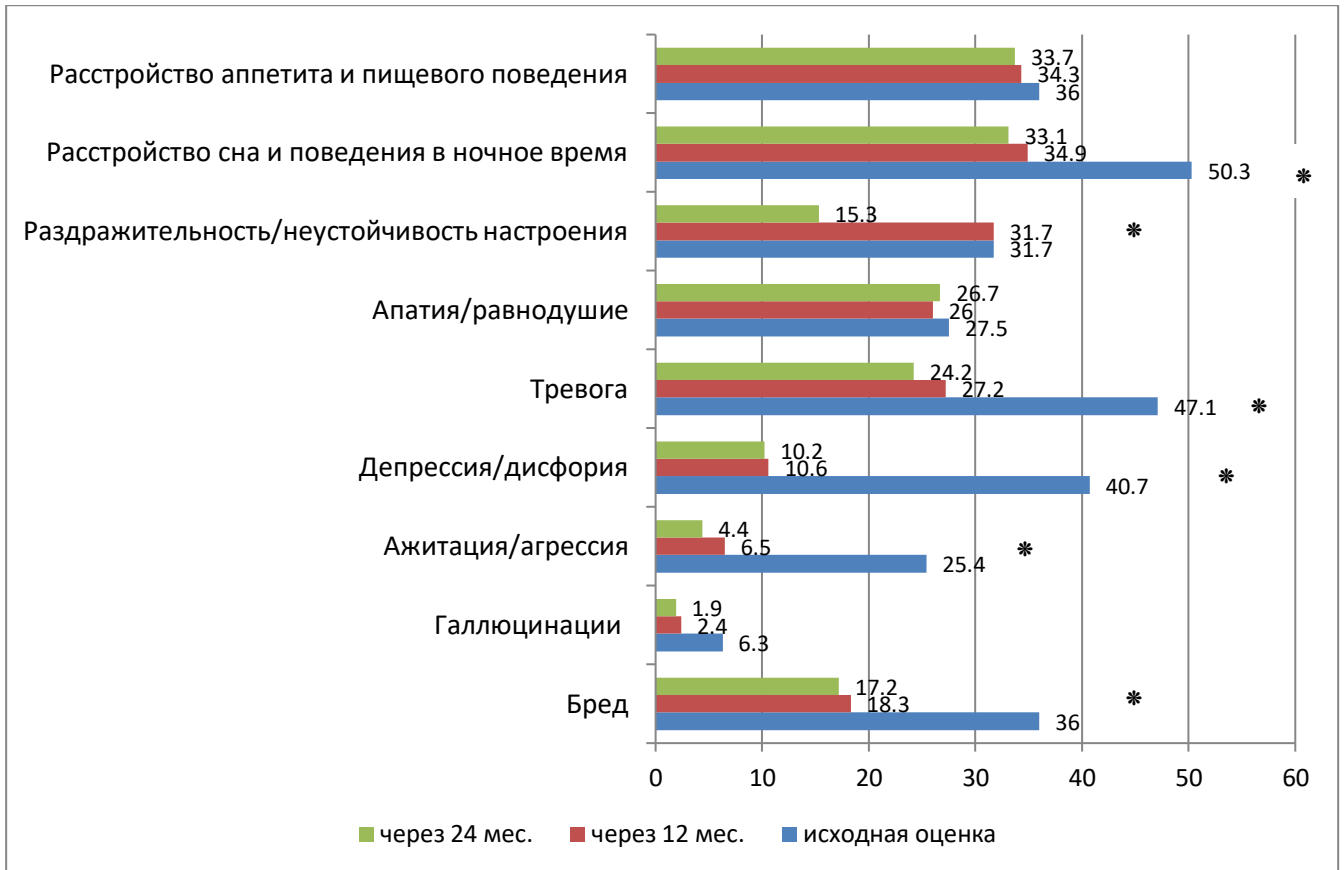
В итоге через 12 и 24 месяцев от начала исследования выявлена различная динамика когнитивного снижения в группах исследования. Пациенты с психопатологическими симптомами опережают участников группы сравнения по ухудшению когнитивных функций, пациенты основной группы с амнестическим типом МСІ имеют достоверно более низкие показатели тестов на отсроченное воспроизведение, пространственно-зрительные функции, внимание, оперативную память, речь, ориентировку во времени ($p<0,05$), чем представители группы сравнения. Пациенты основной группы с неамнестическим типом МСІ достоверно чаще имеют затруднения при выполнении заданий на оценку пространственно-

зрительных и речевых функций, чем лица из группы сравнения ($p < 0,05$). Интенсивность когнитивного ухудшения у пациентов основной группы при амнестическом и неамнестическом типах МСІ неравномерна, оно значимо выше аналогичных показателей в соответствующих нейропсихологических подгруппах группы сравнения. Наибольшей отрицательной динамике в основной группе исследования вне зависимости от принадлежности к нейропсихологическому типу подверглись функции отсроченного воспроизведения зрительно-оптические, речевые, исполнительские, абстрагирования.

4.2. Некогнитивные психопатологические симптомы у пациентов с мягким когнитивным снижением в динамике

Для выявления психопатологической симптоматики у пациентов основной группы при повторной оценке через 12 месяцев и через 24 месяца применен психометрический метод исследования. Результаты заполнения пунктов опросника NPI, предназначенного для выявления некогнитивных психопатологических симптомов представлены на рисунке 13.

При повторной оценке через 1 год от начала исследования психопатологические симптомы отсутствовали у 38 пациентов основной группы (22,5%), при оценке через 2 года некогнитивные симптомы отсутствовали у 32 пациентов (20,4%). Повторное обследование представителей основной группы через 12 месяцев и через 24 месяца выявило схожую картина по встречаемости психопатологических симптомов в основной группе ($p > 0,05$), кроме показателя раздражительности/неустойчивости настроения ($p < 0,05$). Наиболее частым психопатологическим нарушением оказалось нарушение сна и пищевого поведения.



* $p < 0,05$

Рисунок 13. Встречаемость некогнитивных симптомов у пациентов с МСИ в группах исследования (результаты заполнения опросника NPI) при исходном и повторном обследовании.

При повторной оценке через 12 месяцев практически у трети пациентов (31,7%) обнаруживалось неустойчивое настроение (через 24 месяца этот показатель составил 15,3%). В 27,2% и 24,2% случаев (через 12 мес. и через 24 мес.) от всей выборки основной группы выявлялась тревога и беспокойство. Апатия определена в 26,0% и 26,7% случаев, признаки сниженного настроения – в 10,6% и 10,2% случаев, ажитация наблюдалась в 6,5% и 4,4%, расстройства восприятия в 2,4% и 1,9% случаев, интерпретативные бредовые идеи персекуторного характера и малого ущерба выявлены в 18,3%, и 17,2% случаев. В сравнительном аспекте к моменту повторной оценки через 12 месяцев достоверно снизилась встречаемость бредовых идей, агрессивного поведения, случаев сниженного настроения, тревоги, нарушений сна ($p < 0,05$). Апатия, неустойчивое настроение, нарушение аппетита и

пищевого поведения выявлялись в основной группе с частотой, сопоставимой с исходной оценкой. Заполнение опросника NPI позволило оценить степень выраженности каждого психопатологического симптома.

Фабулы бредовых идей, выявляемых у 32 пациентов через 12 месяцев и у 27 пациентов через 24 месяца повторных оценок не менялись в сравнении с первоначальной оценкой, были представлены бредом материального ущерба (25 случаев через 12 месяцев, 22 случая через 24 месяца), ревности (4 случая через 12 месяцев, 4 случая через 24 месяца), ипохондрического содержания (3 случая через 12 месяцев, 1 случай через 24 месяца). Выраженность бредовых идей оценивалась субклиническая, легкая. Во всех повторно наблюдаемых случаях бреда не было признаков активного бредообразования, отсутствовали признаки усложнения фабулы. Обонятельные галлюцинации выявлены у 4 пациентов при повторной оценке через 12 месяцев и в 3 случаях при оценке через 24 месяца. Во всех случаях они наблюдались не ежедневно, были кратковременны, их выраженность оценивалась как легкая, симптом не оказывал значимого влияния на поведение больного, не сопровождался значимым напряжением аффекта. Ажитация выявлялась в 11 случаях при 12-месячной оценке и в 7 случаях при оценке через 24 месяца от начала исследования. Ажитация возникала несколько раз в неделю, проявлялась суетливостью, незначительным двигательным беспокойством с хождением по комнате. В 45,5% и в 42,8% случаев (12 мес. и 24 мес.) сопровождалась незначительной вербальной агрессией в адрес членов семьи. Гипотимия выявлена в 18 случаях и 16 случаях при оценке через 12 и 24 месяца соответственно, в 33,3% (12 мес.) и 12,5% (24 мес.) выраженность гипотимии умеренная (в остальных случаях – легкая), со снижением активности пациентов, высказываемом ими недовольством в отношении различных жизненных обстоятельств, снижением аппетита, отсутствием вовлеченности в прежде радующие занятия. Тревога выявлена у 46 пациентов через 12 месяцев, у 38 пациентов через 24 месяца. Умеренно выраженная тревога определялась в 30,4% и в 28,9% (оценка через 12 и 24 мес. соответственно) случаев, имела генерализованный характер, сопровождаясь эмоциональным, мышечным

напряжением, изредка незначительным двигательным беспокойством, в остальных случаях тревога легко выраженная, проявляемая жалобами на беспокойство. При повторных оценках через 12 и 24 месяца апатия обнаружена у 44 и 42 пациентов соответственно. В 77,3% (12 мес.) и в 85,7% (24 мес.) случаев апатия, умеренно выраженная со снижением инициативы, интереса к окружающему, вовлеченностью в совместную деятельность. В 4,5% и 2,4% тяжело выраженная апатия проявлялась безразличием к различным жизненным аспектам. Параметр «раздражительность/неустойчивость настроения» проявлялся с большей степени именно эмоциональной лабильностью, выявлен у 32 пациентов при повторной оценке через 12 месяцев и у 24 пациентов при повторной оценке через 24 месяца. Определен как тяжело выраженный симптом в 12,5% и в 33,3% случаев через 12 и 24 месяца. В 28,1% и 37,5% случаев (12 мес., 24 мес.) выявлялась умеренно выраженная неустойчивость настроения, влияющая на общение пациента с окружающими, сказывающаяся на поведении больного. Нарушения сна и ночного поведения через 12 и 24 месяца обнаруживались у 59 и 52 пациентов соответственно. В 66,1% и в 78,8% случаев пациенты отмечали сон недостаточного качества (трудности с засыпанием, чуткий, поверхностный сон с неоднократными пробуждениями ночью) несколько раз в неделю, но не каждую ночь. У 5,1% и 5,7% пациентов отмечено нарушение ночного поведения с ночными блужданиями, неуместными по времени суток обращениями к родственникам, ночным приемом пищи. Нарушения аппетита и пищевого поведения наблюдалось 58 человек при оценке состояния через 12 месяцев и у 53 человек при оценке через 24 месяца. Во всех случаях нарушение пищевого поведения носило устойчивый характер, проявляясь ежедневно. Легко выраженный симптом встречался в 87,9% случаев при оценке через 12 месяцев и в 92,4% случаев при оценке через 24 месяца. В остальных случаях выявлен умеренно выраженный симптом. У большинства пациентов наблюдалось снижение аппетита (53,4% и 60,4%), усиление аппетита у 17,2% и 20,7% пациентов (через 12 и 24 месяца), в остальных случаях наблюдалось искажение пищевого поведения.

Для повторной количественной оценки выраженности симптомов депрессии и тревоги применены прежние психометрические инструменты: шкала Гамильтона для оценки депрессии (НАМ-D) и шкала Гамильтона для оценки тревоги (НАМ-A) (Таб.28).

Таблица 28.

Выраженность симптомов депрессии и тревоги у пациентов групп исследования в динамике (Медиана суммарного балла шкал НАМ-D, НАМ-A, Mann-Whitney Test).

Шкала	Период повторной оценки	Группы исследования		P
		Основная	Сравнения	
НАМ-D	12 мес.	6,000 (4,000÷7,000)	5,000 (5,000÷6,000)	0,118
НАМ-A		5,000 (4,000÷8,000)	5,000 (5,000÷5,000)	0,450
Всего:		169	70	
НАМ-D	24 мес.	6,000 (4,000÷7,000)	5,000 (5,000÷6,000)	0,297
НАМ-A		5,000 (4,000÷8,000)	5,000 (5,000÷5,000)	0,734
Всего:		157	60	

В основной группе исследования медианы итоговых баллов обеих шкал (НАМ-D, НАМ-A) сопоставимы с показателями группы сравнения. Сравнение медиан итоговых баллов, полученных при заполнении шкал НАМ-D, НАМ-A, оцениваемых при первичном обследовании и повторном заполнении шкал, с применением критерия Wilcoxon для связанных выборок позволило оценить статистическую достоверность динамики аффективной патологии одних и тех же пациентов через 12 месяцев и 24 месяца исследования. Анализ динамической оценки показателей аффективной патологии показал, статистически значимое снижение по итоговому баллу шкалы Гамильтона для оценки тревоги и для оценки депрессии у пациентов основной группы исследования к моменту повторной оценки через 12 месяцев в сравнении с исходной ($p=0,000$). Сопоставление результатов заполнения аффективных шкал в амнестической и неамнестической подгруппах групп исследования представлены в таблице 29.

Таблица 29.

Выраженность симптомов депрессии и тревоги в нейропсихологических подгруппах в динамике

(Медиана суммарного балла шкал HAM-D, HAM-A, Mann-Whitney Test).

Шкала	Амнестический тип МСІ			Неамнестический тип МСІ		
	Основная группа	Группа сравнения	Р	Основная группа	Группа сравнения	Р
HAM-D 12 мес..	6,000 (5,000÷9,000)	6,000 (5,000÷6,000)	0,052	6,000 (4,000÷7,000)	5,000 (5,000÷6,000)	0,417
HAM-A 12 мес	6,500 (5,000÷8,000)	5,000 (5,000÷5,000)	0,019 *	4,000 (4,000÷8,000)	5,000 (5,000÷5,000)	0,077
Всего	36	23		133	47	
HAM-D 24мес..	6,000 (5,000÷7,000)	6,000 (5,000÷6,000)	0,684	6,000 (4,000÷7,750)	5,000 (5,000÷6,000)	0,388
HAM-A 24 мес	4,000 (4,000÷7,500)	5,000 (5,000÷5,000)	0,289	5,000 (4,000÷8,000)	5,000 (5,000÷5,000)	0,958
Всего	33	21		124	39	

При повторном заполнении аффективных психометрических шкал выявлено, что медианы итоговых баллов HAM-D, HAM-A в соответствующих нейропсихологических подгруппах групп исследования, кроме показателей выраженности тревоги у пациентов основной группы с амнестическим вариантом синдрома мягкого когнитивного снижения при оценке, проведенной через год после первоначальной, не имеют статически значимых отличий. Для оценки индивидуальной динамики состояния пациентов основной группы проведено сопоставление медиан итоговых баллов шкал Гамильтона для оценки тревоги и депрессии при первичном и повторном обследованиях (Wilcoxon Signed Ranks Test, p) (Схема 3).

Амнестическая подгруппа	
НАМ-D 12 мес.	НАМ-D 24 мес.
P=,004*	P=,000*
НАМ-D исходная оценка	
P=,000*	P=,000*
НАМ-D 12 мес.	НАМ-D 24 мес.
Неамнестическая подгруппа	

Амнестическая подгруппа	
НАМ-A 12 мес.	НАМ-A 24 мес.
P=,514	P=,092
НАМ-A исходная оценка	
P=,000*	P=,000*
НАМ-A 12 мес.	НАМ-A 24 мес.
Неамнестическая подгруппа	

Схема 3. Индивидуальная динамика по аффективным шкалам (WilcoxonSignedRanksTest, p).

У пациентов основной группы исследования к моменту повторной оценки состояния через 12 месяцев показатели шкалы Гамильтона для оценки депрессии достоверно улучшились в амнестической и неамнестической подгруппах. При оценке через 24 месяца улучшение состояния, зафиксированное ранее, сохранялось. Итоговый балл по шкале тревоги в неамнестической подгруппе достоверно значимо снижен при обеих повторных оценках (12 и 24 месяца). В амнестической подгруппе итоговый балл по шкале тревоги при повторных рейтингованиях не имеет достоверных отличий в сравнении с исходной оценкой. Таким образом, гетерогенность психопатологической структуры синдрома, выявленная при первичной оценке, сохранялась. У части пациентов основной группы исследования при повторных оценках через 12 и 24 месяца психопатологическая симптоматика не выявлялась.

4.3. Взаимодействие основных и факультативных компонентов когнитивного симптомокомплекса в динамике

Количество пациентов основной группы, оцененных катамнестически через 12 месяцев и через 24 месяца представлено в таблице 30.

Таблица 30.

Количество пациентов основной группы, принявших участие в повторной
(катамнестической) оценке когнитивных функций.

Психопатологическая подгруппа	Повторная оценка								Всего	
	Через 12 месяцев				Через 24 месяца					
	Осталось в исследовании		Выбыло с начала исследования		Осталось в исследовании		Выбыло с начала исследования		Абс.	%
Абс.	%	Асб.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Аффективная	92	92,9	7	7,1	88	88,9	11	11,1	99	100
Психотическая	61	83,6	12	16,4	56	76,7	17	23,3	73	100
Возбуждения	6	85,7	1	14,3	6	85,7	1	14,3	7	100
Поведенческая	8	100	0	0	6	75,0	2	25,0	8	100
Всего	167		20		156		31		187	100

Через 12 месяцев от начала исследования наибольшее выбытие участников наблюдалось в психотической подгруппе (16,4%), тенденция сохранилась при повторной оценке через два года от исходного исследования (23,3%). Подгруппы с поведенческими симптомами и возбуждения малочисленны для достоверной оценки. Для сравнения, при повторных оценках через 12 и 24 месяца из группы сравнения выбыло соответственно 6,7% и 16,7% участников. Формальные причины выбытия пациентов из всех исследуемых групп совпадают, наиболее часто вербализуемой причиной отказа от участия в повторной оценке – нехватка времени, неудобство времени и места приема для самого пациента и ухаживающего лица.

Для уточнения динамических характеристик когнитивного ядра синдрома умеренного когнитивного расстройства при различных дополнительных психопатологических симптомах проведена повторная сравнительная оценка когнитивных функций пациентов психопатологических подгрупп основной группы и участников группы исследования через 12 месяцев и через 24 месяца от исходной оценки (Приложение Б. Таб. 4).

Повторная сравнительная оценка состояния когнитивных функций в психопатологических подгруппах основной группы исследования и группы сравнения показала неоднородность уровня когнитивного функционирования в целом по суммарным баллам «Краткой шкалы оценки психического статуса»

(MMSE) и «Монреальской когнитивной шкалы» и по результатам отдельных субтестов. В аффективной подгруппе основной группы суммарные показатели обеих шкал достоверно ниже, чем в группе сравнения и в подгруппе возбуждения и поведенческой ($p < 0,05$). Отставленное воспроизведение вербального ряда достоверно ниже у пациентов аффективной, психотической подгрупп и подгруппы возбуждения, чем у пациентов поведенческой подгруппы и группы сравнения ($p < 0,05$). Дефицит пространственно-зрительных функций статистически значим в психотической подгруппе в сравнении с иными подгруппами основной группы и группой сравнения. Более грубые нарушения исполнительских функций у представителей аффективной подгруппы ($p < 0,05$). Нарушения внимания, ассоциированной с ним оперативной памяти выражены ярче у пациентов аффективной, поведенческой подгрупп и подгруппы возбуждения ($p < 0,05$). Низкие показатели речевых функций в аффективной и психотических подгруппах ($p < 0,05$). Статистически более значимая недостаточность абстрагирования в поведенческой подгруппе ($p < 0,05$).

Повторное исследование когнитивных функций проведено через 2 года после первоначальной оценки (Приложение Б.Таб.5).

Общее когнитивное снижение в группах исследования отражено уменьшением суммарных баллов когнитивных шкал MMSE и MoCA, но оно неравномерно в группах, с опережением снижаются эти показатели у пациентов аффективной подгруппы (по обоим показателям) и пациентов психотической подгруппы (по показателям шкалы MMSE) ($p < 0,05$) (Рис.14).

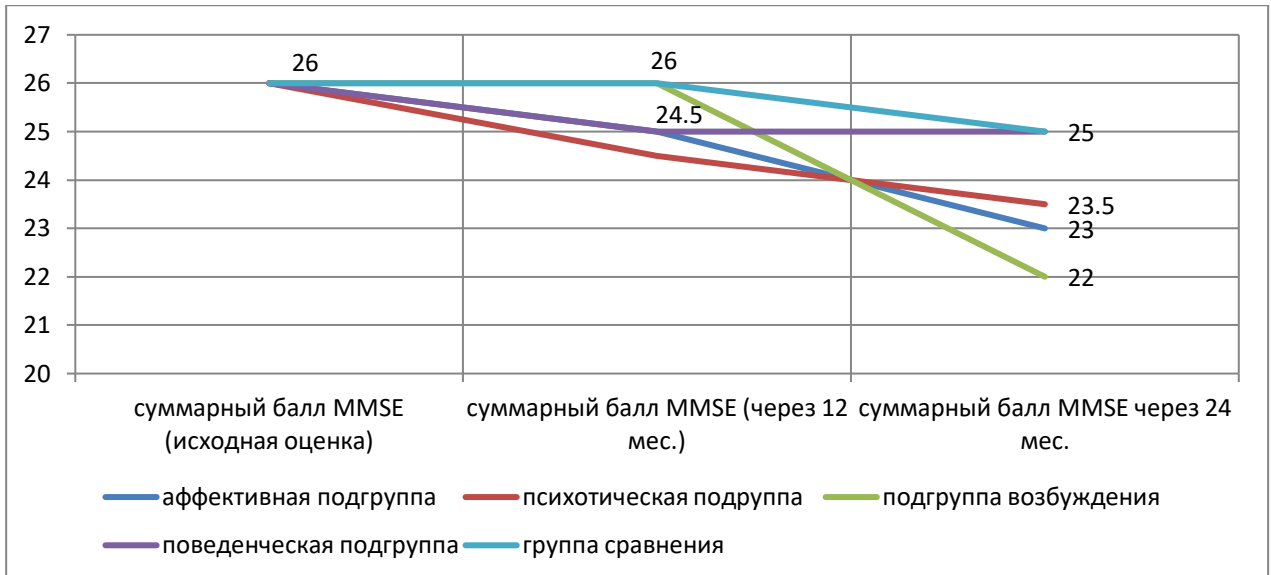


Рисунок 14. Динамика показателей MMSE в психопатологических подгруппах.

Существенное ухудшение кратковременной памяти в части ее ретенции и отставленного воспроизведения наблюдается в аффективной, психотической подгруппах и подгруппе возбуждения ($p < 0,05$). Через 24 месяца пациенты психотической подгруппы продолжали возглавлять отрицательный рейтинг по параметру нарушенного – пространственного гнозиса ($p < 0,05$). Качество исполнительских функций страдало в большей мере в аффективной подгруппе и поведенческой ($p < 0,05$). Объем оперативной памяти, способность к удержанию концентрации внимания значимо хуже в аффективной, поведенческой подгруппах и подгруппе возбуждения ($p < 0,05$). Речевые нарушения в психотической подгруппе опережали отрицательную динамику в других подгруппах по этому параметру ($p < 0,05$). Ухудшение абстрактного мышления у пациентов аффективной подгруппы существенно выражено, чем в других ($p < 0,05$). При этом относительная сохранность этого параметра отмечена у лиц из психотической подгруппы. Таким образом, двухлетнее наблюдение пациентов с различными подтипами некогнитивных симптомов мягкого когнитивного снижения показало, что по многим параметрам когнитивного функционирования пациенты основной группы сохраняют гетерогенность в поражении когнитивных функций между

психопатологическими подтипами некогнитивных симптомов и группой сравнения.

Дименсиональный подход к оценке компонентов синдрома МСІ позволил оценить дискретную динамику когнитивных функций у представителей различных психопатологических подгрупп МСІ (Приложение Б. Таб.6).

Сопоставление абсолютных величин, коими являются медианы показателей функций, оцениваемых на разных этапах исследования, с применением критерия Wilcoxon для связанных выборок позволило оценить статистическую достоверность динамики каждого когнитивного симптома у одних и тех же пациентов через 12 месяцев и 24 месяца исследования. Анализ динамической оценки когнитивных функций у пациентов с аффективным подтипом МСІ показал, статистически значимое ежегодное снижение по общему суммарному баллу двух когнитивных шкал (MMSE и MoCa) ($p < 0,05$). Снижение способности к полноценному отставленному воспроизведению, ухудшение зрительно-пространственных, речевых функций, качество ориентировки во времени значимо с первого года наблюдения ($p < 0,05$). Через два года наблюдения достоверно, по сравнению с началом исследования, ухудшились исполнительские функции, абстрактное мышление ($p < 0,05$).

Аналогичный анализ проведен в психотической подгруппе МСІ (Приложение Б. Таб.7). Анализ динамической оценки когнитивных функций у пациентов с психотическим подтипом МСІ показал статистически значимое когнитивное снижение к концу первого года наблюдения по суммарным баллам когнитивных шкал, по кратковременной памяти и отставленному воспроизведению, по нарушению речевой функции, по элементам аллопсихической ориентировки ($p < 0,05$). Статистически значимая отрицательная динамика через два года наблюдения отмечена в отношении пространственно-зрительной функции, исполнительской функции. Относительно сохранены внимание, оперативная память, абстрактное мышление ($p > 0,05$).

Анализ динамической оценки подгруппы возбуждения и поведенческой подгруппы затруднен вследствие малочисленности данных групп исследования (Приложение

Б. Таб.8). Расчет медиан абсолютных показателей результатов когнитивных тестов и применение критерия знаковых рангов Wilcoxon не выявили достоверных различий в результатах когнитивных проб при начальной и повторных (12 месяцев и 24 месяца) оценках у пациентов некогнитивными симптомами по типу возбуждение ($p > 0,05$).

Малочисленность поведенческой психопатологической подгруппы МСІ ограничивает достоверность выводов в отношении динамики когнитивных показателей за два года наблюдения в исследовании этих пациентов, полученные результаты рассматриваем как тенденцию (Приложение Б. Таб.9). Согласно выполненным расчетам, к концу первого года наблюдения существенных различий в исходных и 12-ти месячных показателях выполнения когнитивных проб не выявлено. К концу второго года наблюдения выявлена отрицательная тенденция в общесуммарных показателях шкалы MMSE и медиане результатов субтеста на отсроченное воспроизведение.

Таким образом, тип некогнитивного компонента синдрома МСІ влияет на динамику отдельных когнитивных функций, обеспечивая индивидуальность «сценария» когнитивного снижения, как по когнитивному профилю, так и по темпу изменения той или иной когнитивной функции.

В процессе наблюдения за участниками исследования выявлены различные сценарии течения синдрома мягкого когнитивного снижения в психопатологических подгруппах основной группы исследования и в группе сравнения (Рис.15).

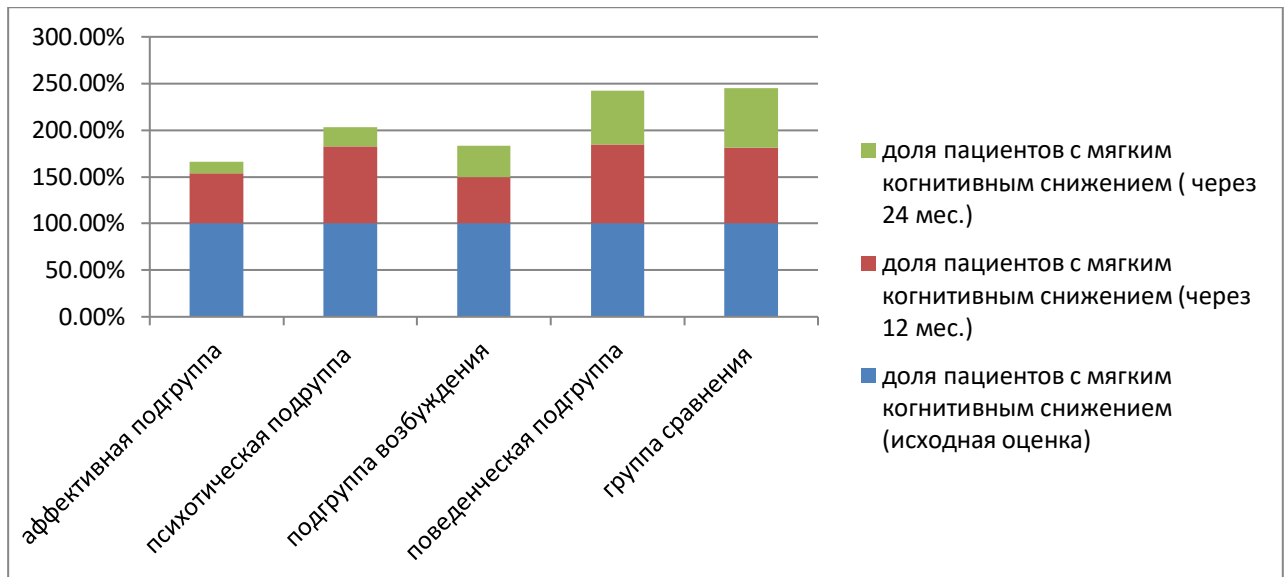


Рисунок 15. Доля пациентов с МСИ в динамике.

Столбиковые диаграммы наглядно демонстрируют, что доли пациентов с различным типом динамики когнитивного расстройства различны в каждой подгруппе в различные периоды наблюдения (исходная оценка, через 12 месяцев, через 24 месяца). Число пациентов с МСИ снизилось во всех психопатологических подгруппах и в группе сравнения. Аналогичная оценка, проведенная через 2 года от начала исследования, показала дальнейшее снижение когнитивных показателей в исследуемых группах до тяжелого когнитивного расстройства.

Неоднородность когнитивных функций выявлена при повторной оценке. Скорость общего когнитивного снижения выше у пациентов аффективной подгруппы (по показателям MMSE и MoCa) и пациентов психотической подгруппы (по показателям шкалы MMSE). Темпы снижения когнитивных функций неравномерны: ретенция и отставленное воспроизведение хуже в аффективной, психотической подгруппах и подгруппе возбуждения; пространственный гнозис – у пациентов психотической подгруппы; исполнительские функции - в аффективной и поведенческой подгруппах; объем оперативной памяти, способность к удержанию концентрации внимания - в аффективной, поведенческой подгруппах и подгруппе возбуждения; речевые нарушения - в психотической подгруппе; самый высокий темп ухудшения абстрактного мышления у пациентов аффективной подгруппы. За период 2-х-летнего наблюдения статус мягкого когнитивного

расстройства сохранен у 18,2% пациентов основной группы и у 41,7% пациентов группы сравнения. Темп когнитивного снижения неравномерен в подгруппах исследования.

4.4. Особенности функциональной активности у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения

В начале исследования функциональная активность участников исследования определена с помощью шкалы Global Deterioration Scale (GDS), позволяющей оценить функциональные возможности респондента и соответствующую стадию когнитивного расстройства. Состояние участников исследования обеих групп соответствовало критериям «Mild Cognitive Decline (Mild Cognitive Impairment) – мягкого когнитивного снижения (легкое когнитивное нарушение) и было представлено нарушениями более, чем в одной областях: пациенты испытывали затруднения в ориентировке в незнакомых местах; пациенты допускали ошибки в профессиональной деятельности, очевидные окружающим; затруднялись в подборе слов или снижался активный словарный запас, что было очевидным для близких; снижался объем воспроизводимого после прочтения материала; снизилась способность пациента к запоминанию имен новых знакомых; пациент терял ценный предмет. У всех исследуемых повседневная активность оставалась сохранной, что детерминировало необходимость разграничить повседневную деятельность на основные виды повседневной активности, фактически соответствующие навыкам самообслуживания (купание, одевание, прием пищи и т.д.) и инструментальные виды повседневной жизни. Навыки самообслуживания и возможность пользования ими у лиц, участвующих в настоящем исследовании к моменту первичной оценки были сохранены. Инструментальные виды повседневной жизнедеятельности (IADL) не являются необходимыми для фундаментального функционирования, но они позволяют человеку жить независимо в сообществе, применение «Шкалы оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни» позволило их определить. При заполнении шкалы вопросы о том, справлялся ли пациент с профессиональными

обязанностями в прежнем объеме, способен ли он самостоятельно принимать гигиенические процедуры, прогуливаться, сохранены ли у него прежние увлечения, смотрит ли он телевизор, читает ли он книги и т.д. задавались не только самому пациенту, но и ухаживающему лицу для объективизации функциональных возможностей больного и выявления дискретного дефицита отдельных инструментальных функций при сохраненной повседневной активности. Оценивались такие инструментальные функции как пользование телефоном, совершение покупок, приготовление пищи, ведение домашнего хозяйства, стирка, пользование транспортом, прием лекарственных средств, ведение собственных финансов. Максимальная суммарная оценка по шкале IADL – 23 балла.

Проспективный характер настоящего исследования позволил в сравнительном динамическом аспекте оценить инструментальную повседневную активность пациентов с МСІ с некогнитивными симптомами и без таковых (Таб.31).

Таблица 31.

Оценка инструментальной деятельности участников исследования в динамике
(Медиана, Mann-Whitney Test, Wilcoxon Signed Ranks Test).

Показатель	Группы исследования		P (Mann-Whitney Test)
	Основная	Сравнения	
Суммарный балл по шкале IADL (исходная оценка)	13,000 (13,000÷16,000)	16,000 (14,750÷16,000)	0,000
Суммарный балл по шкале IADL (повторная оценка через 12 мес.)	13,000 (11,000÷14,000)	15,500 (13,000÷16,000)	0,000
Суммарный балл по шкале IADL(повт. оценка через 24 мес.)	11,000 (9,000÷13,000)	15,000 (13,000÷16,000)	0,000
P (Wilcoxon Signed Ranks Test) (исх. оценка-через 12 мес./исх. оценка через 24 мес.)	0,000/0,000	0,000/0,000	

$p < 0,05$

Сравнение суммарных показателей «Шкалы инструментальной деятельности повседневной жизни» в группах исследования выявило статистически значимое снижение этих показателей у лиц с некогнитивными симптомами в структуре МСІ

как при начале исследования, так и при повторном заполнении шкалы через 12 месяцев и через 24 месяца ($p < 0,005$).

При исходной оценке пациенты основной группы испытывали большие затруднения в такой инструментальной деятельности как совершение покупок, ведение домашнего хозяйства, пользование транспортом (Рис.16).

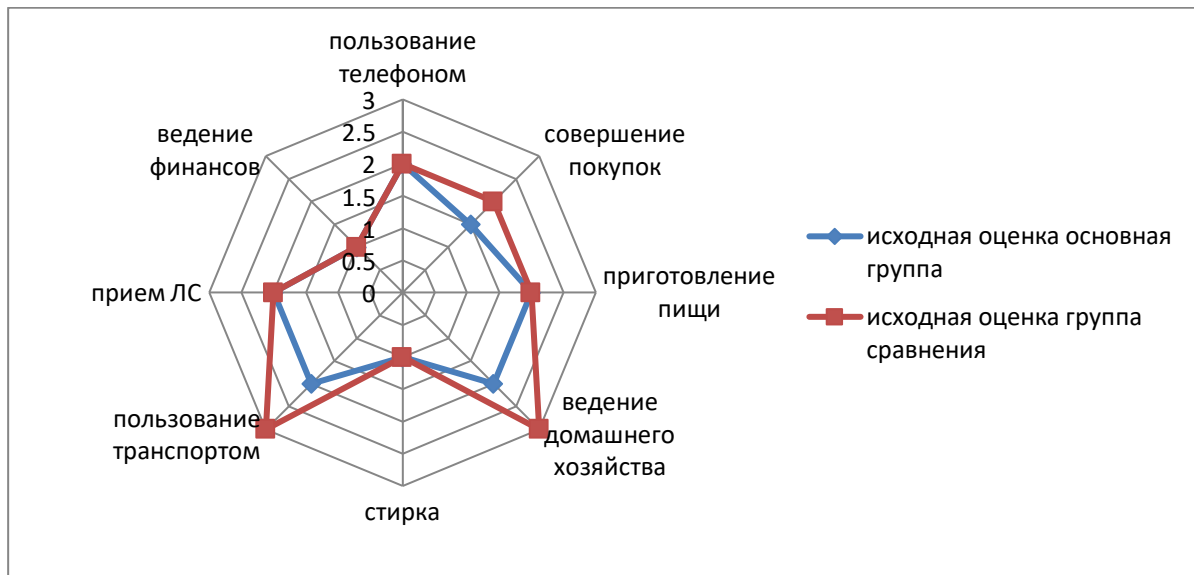


Рисунок 16. Оценка инструментальной деятельности в повседневной жизни участников исследования в начале исследования.

Повторные заполнения шкалы IADL и выявление отрицательной динамики внутри групп исследования, статистическая значимость которой подтверждена ранговым критерием Wilcoxon ($p < 0,05$) определили необходимость детальной оценки каждого вида инструментальной активности для выявления наиболее уязвимого из них (Рис.17).

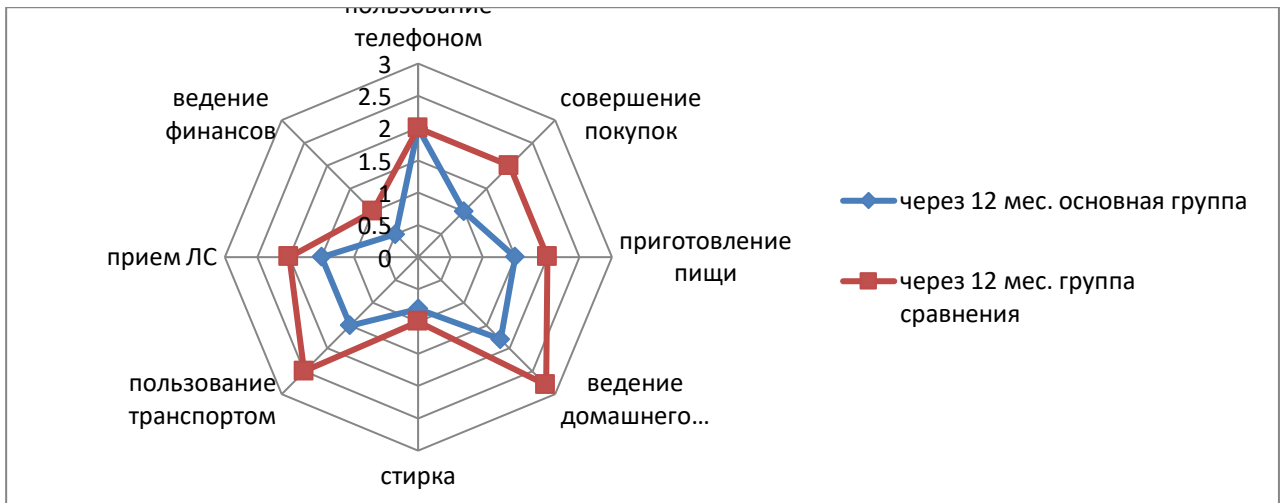


Рисунок 17. Оценка инструментальной деятельности в повседневной жизни участников исследования при повторной оценке через 12 месяцев.

Сохранилось превосходство в инструментальной активности представителей группы сравнения над участниками основной группы как по суммарному баллу IADL, так по наиболее сложным видам повседневной активности. В сравнении с первоначальной оценкой пациенты основной группы испытывали бóльшие затруднения в приготовлении пищи, приеме лекарственных средств, самостоятельном ведении финансов. Оценка инструментальной деятельности в повседневной жизни, проведенная повторно через 24 месяца от начала исследования выявила статистически значимое снижение ряда показателей в обеих группах (Рис.18).

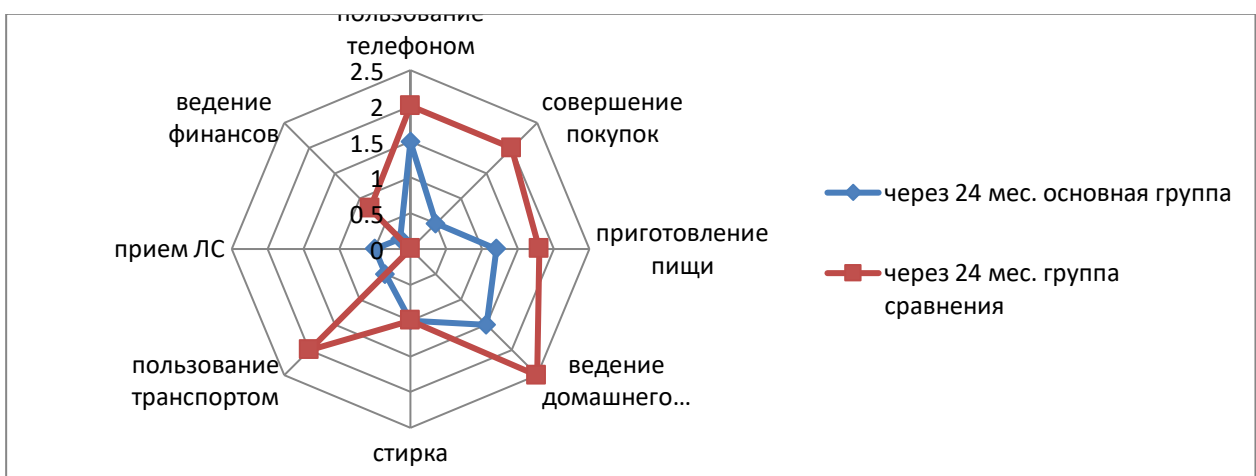


Рисунок 18. Оценка инструментальной деятельности в повседневной жизни участников исследования при повторной оценке через 24 месяца.

Практически по всем видам инструментальной деятельности в повседневной жизни наблюдаются статистически значимые различия между группами исследования ($p < 0,05$).

В основной группе исследования в процессе динамического наблюдения в течение 12 и 24 месяцев выявлено статистически значимое ухудшение по многим видам инструментальной деятельности в повседневной жизни в сравнении с начальной оценкой (Рис.19). Наиболее активная отрицательная динамика коснулась наиболее сложных и интегративных видов деятельности: пользование транспортом, ведение домашнего хозяйства, прием лекарственных средств.

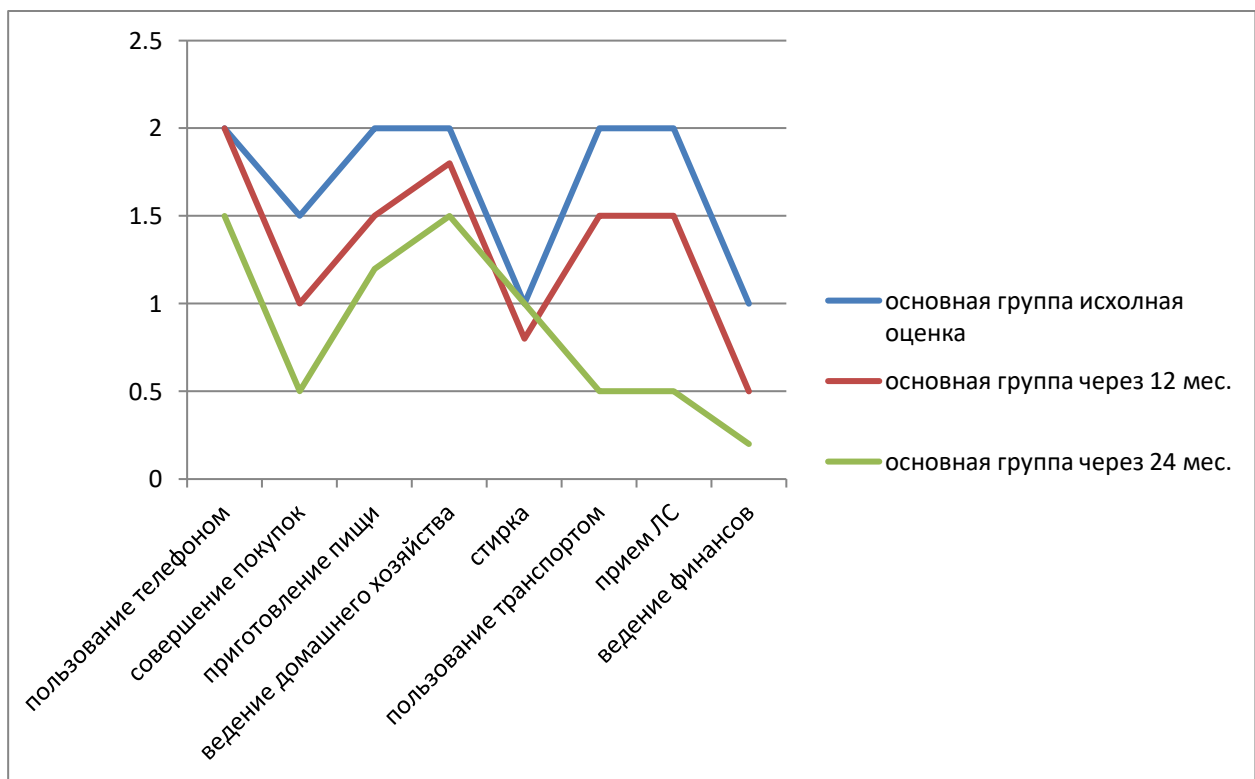


Рисунок 19. Динамика показателей инструментальной деятельности за 24 месяца исследования в основной группе.

Динамические показатели инструментальной деятельности в повседневной жизни представителей группы сравнения за 24 месяца участия в исследовании претерпели отрицательную динамику, но не столь тотально, как в основной группе. Пациенты сохранили навык пользоваться телефоном, самостоятельно стирать и полоскать

небольшие личные вещи, практически не изменилась их способность к самостоятельному ведению финансов (Рис.20).

Существенно снизились инструментальные функции, касающиеся навыков пользования транспортом, приема лекарственных средств, отрицательная динамика в меньшей степени коснулась функции «ведение домашнего хозяйства», «совершение покупок» (Рис.20).

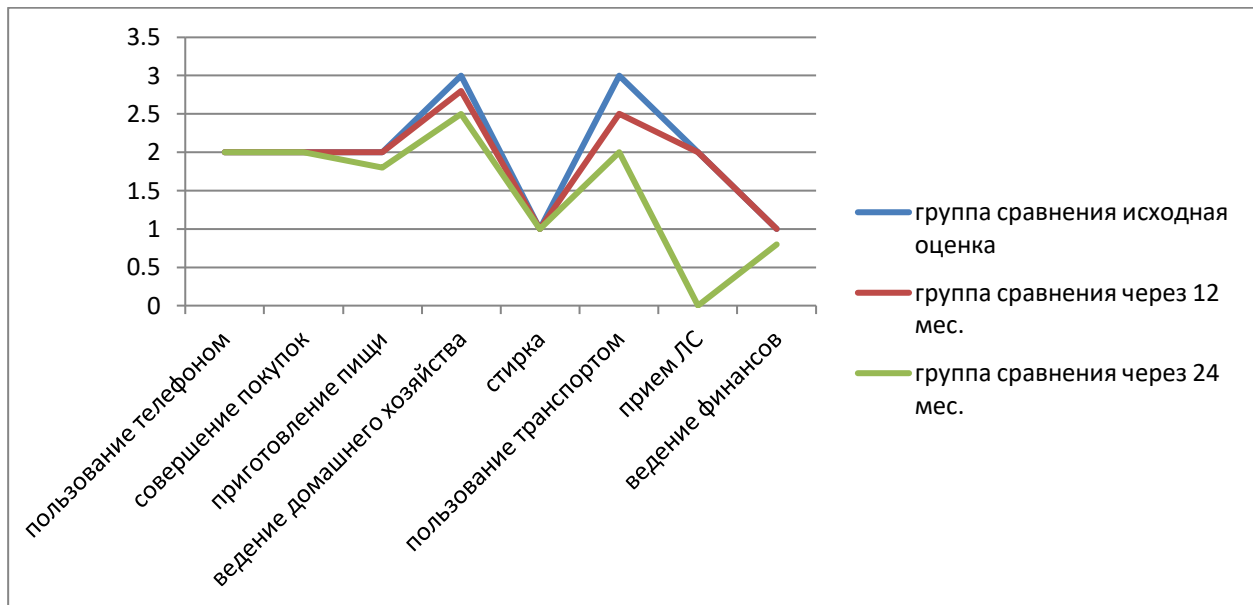


Рисунок 20. Динамика показателей инструментальной деятельности за 24 месяца исследования в группе сравнения.

Неоднородность групп исследования по нейропсихологическим типам умеренного когнитивного расстройства определяет необходимость в сравнительном аспекте и в динамике оценить функциональную активность пациентов при амнестическом и неамнестическом типах МСІ (Приложение Б. Таб.10).

Сравнение суммарных баллов «Шкалы оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни» у представителей амнестического типа когнитивного расстройства основной группы и группы сравнения показало статистически значимые различия между ними, с отставанием основной группы ($p < 0,05$). Расчет суммарного балла шкалы IADL каждые 12 месяцев выявил неуклонные ухудшения показателей в обеих группах с опережением в основной группе. Подобный тренд представлен при сравнении суммарных баллов IADL у лиц с неамнестическим

типом мягкого когнитивного снижения, отрицательная динамика основной группы интенсивнее аналогичного показателя у пациентов с неамнестическим типом МСІ группы сравнения. Статистически значимые различия выявлены при сравнении связанных выборок групп исследования (исходный показатель, через 12 месяцев, через 24 месяца). То есть снижение инструментальной повседневной активности обнаружено у всех пациентов с достоверным отрицательным опережением в основной группе. Из показателей инструментальной деятельности в повседневной жизни в обеих группах исследования в наибольшей мере снижены показатели, фактически связанных с заботой о собственном благополучии и здоровье, включающих контроль за приемом лекарств, выполнение врачебных рекомендаций, а также ведение финансовых дел.

У представителей обеих групп исследования объем повседневной активности сохранен. Показатели инструментальной деятельности повседневной жизни статистически значимо снижены у лиц с некогнитивными симптомами в структуре МСІ как при начале исследования, так и при повторном заполнении шкалы через 12 месяцев и через 24 месяца ($p < 0,005$). Расчет суммарного балла шкалы IADL каждые 12 месяцев выявил неуклонные ухудшения показателей у пациентов с амнестическим и неамнестическим типами МСІ в обеих группах с опережением в основной группе.

Проведен сравнительный анализ функциональной активности участников аффективной, психотической, поведенческой подгрупп и подгруппы возбуждения основной группы и группы сравнения для исследования влияния каждого отдельного домена психопатологической симптоматики на функциональную активность больных (Приложение Б. Таб.11).

Сравнительный анализ медиан суммарного балла «Шкалы оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни» (Activities of daily living, IADL), заполненной участниками психопатологических подгрупп основной группы, группы сравнения в различные временные точки исследования (исходная оценка, через 12 месяцев, через 24 месяца), выявил достоверные различия в уровне инструментальной деятельности, доступной пациентам уже в начале исследования.

Пациенты аффективной, психотической подгрупп и подгруппы возбуждения достоверно хуже справлялись с повседневной деятельностью, чем пациенты группы сравнения ($p < 0,05$). Снижение показателей инструментальной деятельности снижалось по всем группам неуклонно и статистически значимо (Wilcoxon Signed Ranks Test) ($p < 0,05$), кроме поведенческой подгруппы и подгруппы возбуждения (группы малочисленны), сохранялась опережающая отрицательная динамика в аффективной подгруппе ($p < 0,05$).

Оценка отдельных видов инструментальной деятельности, выполняемой пациентами в повседневной жизни, средний балл которых представлен на диаграммах (Рис.21) показывает наиболее уязвимые в отношении болезненного процесса виды функциональной активности.

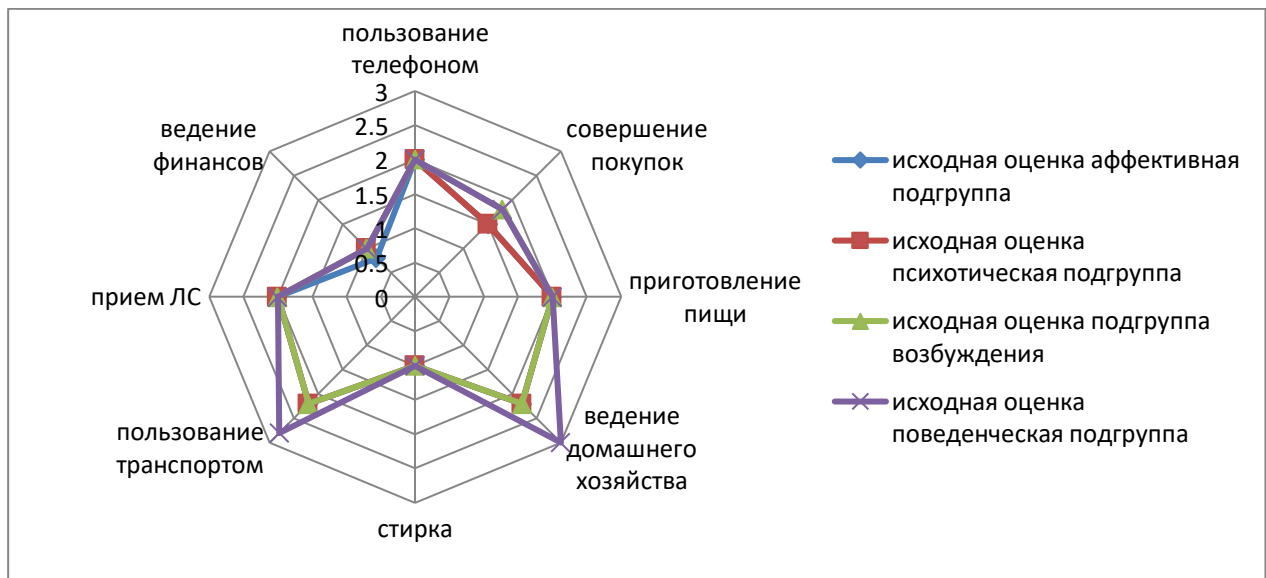


Рисунок 21. Исходная оценка инструментальной активности участников психопатологических подгрупп.

Изначально пациенты всех психопатологических подгрупп испытывали наибольшие трудности в ведении собственных финансовых дел, затрудняясь в самостоятельном ведении бюджета, оплаты коммунальных услуг, ведении счетов, не вели учет расходов. По таким видам деятельности как ведение домашнего хозяйства, пользование транспортом наиболее сохранными оказались пациенты поведенческой подгруппы, данным видам деятельности у них практически не

страдали к моменту начала исследования. Результаты повторных оценок представлены на рисунках 22,23.

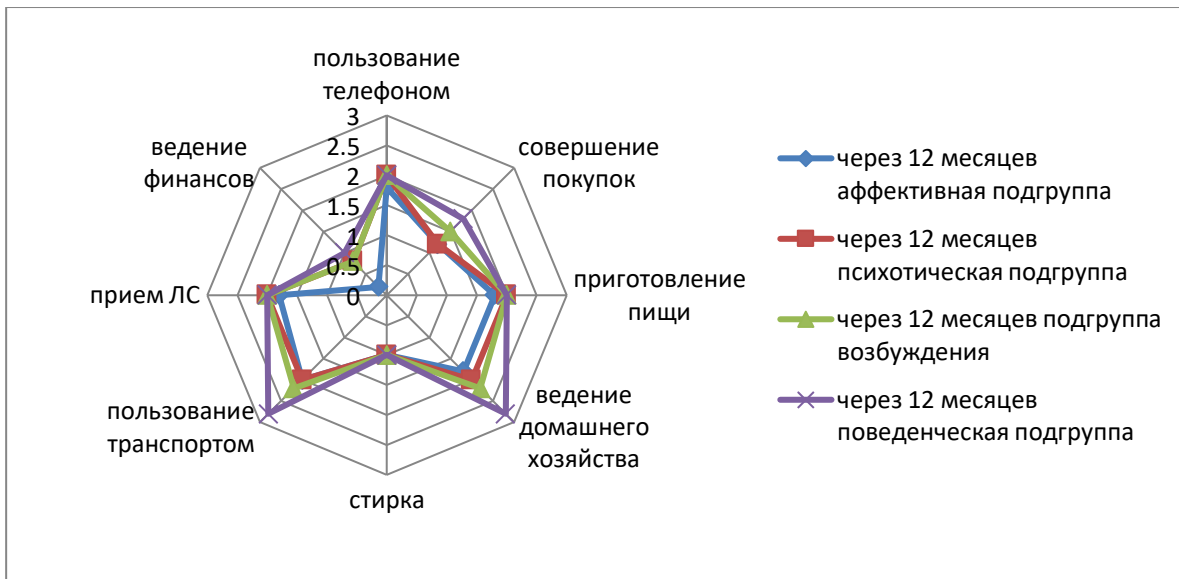


Рисунок 22. Повторная оценка инструментальной активности участников психопатологических подгрупп через 12 месяцев.

Повторная оценка инструментальной активности пациентов, проведенная через 12 месяцев, показала большее расслоение между представителями психопатологических подгрупп по измеряемым показателям, в частности пациенты аффективной подгруппы в сравнении с другими участниками исследования оказались менее функционально активными при совершении покупок, ведении домашнего хозяйства, ведении финансов. Они нуждались в сопровождении при походе в магазины, могли выполнять только легкие повседневные действия, не всегда справлялись с поддержанием чистоты в жилище, общественным транспортом пользовались либо в сопровождении, либо перемещались на такси, затруднялись самостоятельно планировать и реализовать поездки, часто полностью отказывались от распоряжения деньгами.

Оценка инструментальной деятельности, проведенная к концу второго года участия в исследовании, показала еще большее снижение пациентов аффективной подгруппы, они стали затрудняться в использовании телефона, как правило, им оставалась доступна функция ответа на звонки, самостоятельно они не звонили.

Ухудшилась их способность к приготовлению пищи, они могли разогреть еду, приготовленную для них ухаживающим лицом.

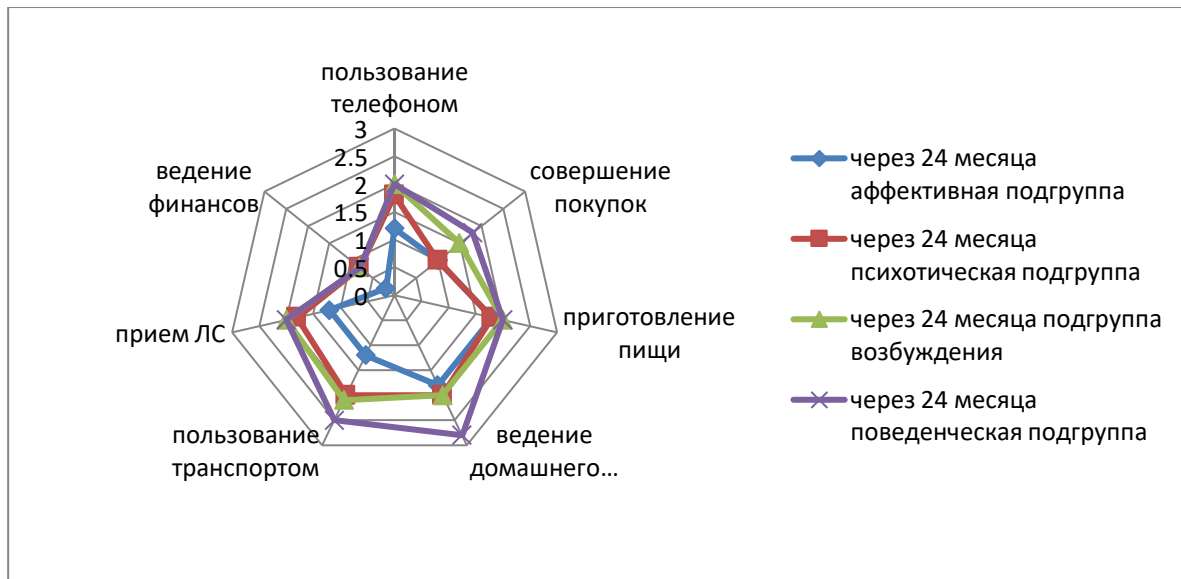


Рисунок 23. Повторная оценка инструментальной активности участников психопатологических подгрупп через 24 месяца.

У представителей всех подгрупп снизилась функция «прием лекарственных средств», пациенты либо стали нуждаться в напоминаниях о необходимости принять лекарство, либо принимали лекарства, заранее приготовленные для них ухаживающим лицом, затруднялись планировать прием лекарства в течение дня. Статистически доказанное снижение инструментальной активности больных соответствует отрицательной динамике когнитивных показателей и трансформации у части больных МСІ в деменцию.

Произведен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена для выявления статистических связей между параметрами инструментальной активности и когнитивными показателями (Приложение Б. Таб.12).

Обнаружены статистически значимые корреляционные связи между суммарным баллом по шкале инструментальной активности (IADL), способностью к совершению покупок, ведению домашнего хозяйства, финансов и рядом когнитивных показателей: кратковременной памяти и непосредственной ретенции, пространственно-зрительными функциями, исполнительскими функциями, объемом активного внимания, его концентрацией и рабочей памяти, речевыми

функциями, способностью к абстрагированию, качеством ориентировки во времени и пространстве ($p < 0,05$). Способность к пользованию транспортом статистически связана с пространственно-зрительными, исполнительскими, речевыми функциями, вниманием, сохранностью абстрактного мышления, параметрами ориентировки ($p < 0,05$).

Результаты расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена для выявления статистических связей между параметрами инструментальной активности и психопатологическими симптомами представлены в таблице 13 Приложения Б.

Выявлены статистически значимые корреляционные связи между суммарным баллом по шкале инструментальной активности (IADL) и апатией, итоговыми баллами по шкале Гамильтона для оценки тревоги; обратная корреляционная связь между способностью пользоваться телефоном и ажитацией, апатией, итоговым баллом по шкале оценки тревоги; между способностью к приготовлению пищи и выраженностью ажитации (обратная корреляционная связь), итоговым баллом по шкале оценки депрессии Гамильтона; обратные корреляционные связи между способностью к ведению домашнего хозяйства и выраженностью депрессии (по клинической оценке и по шкале HAM-D), выраженностью тревоги (по клинической оценке и по шкале HAM-A), апатией; между способностью к пользованию транспортом и выраженностью депрессии, тревоги, апатии; между способностью к приему лекарственных средств, совершению финансовых операций и ажитацией, тревогой, апатией.

Таким образом, сравнительный анализ функциональной активности пациентов с различными психопатологическими вариантами мягкого когнитивного снижения выявил достоверные различия в уровне инструментальной деятельности, доступной пациентам, на всех этапах исследования. Пациенты с аффективной, психотической симптоматикой достоверно хуже справлялись с повседневной деятельностью, чем пациенты группы сравнения. Статистически значимое ухудшение способности к инструментальной деятельности выявлено по всем группам исследования, с опережающей отрицательной динамикой в аффективной подгруппе.

Наиболее уязвимыми для болезненного процесс оказался вид функциональной активности – «ведение финансов». При повторной оценке выявлено, что пациенты аффективной подгруппы в сравнении с другими участниками исследования менее функционально активны при выполнении практически всех видов инструментальной активности. При динамической оценке выявлено, что функция «прием лекарственных средств» оказалась наиболее уязвимой во всех подгруппах. Выявлено, что снижение инструментальной активности больных соответствует отрицательной динамике когнитивных показателей и трансформации у части больных МСІ в деменцию, что подтверждено корреляционным анализом.

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОГНИТИВНОГО РАССТРОЙСТВА

5.1. Типология динамики синдрома мягкого когнитивного снижения

Исследование клинико-психопатологической структуры синдрома мягкого когнитивного снижения в проспективном аспекте выявило изменения в когнитивных и функциональных способностях пациентов основной группы исследования и группы сравнения (Рис 24, Рис.25). В основной группе при повторных оценках через 12 месяцев у 32,5% пациентов основной группы сформировалась деменция, через 24 месяца подобная негативная динамика когнитивного расстройства наблюдалась еще в 54,2% случаев (Рис.24).

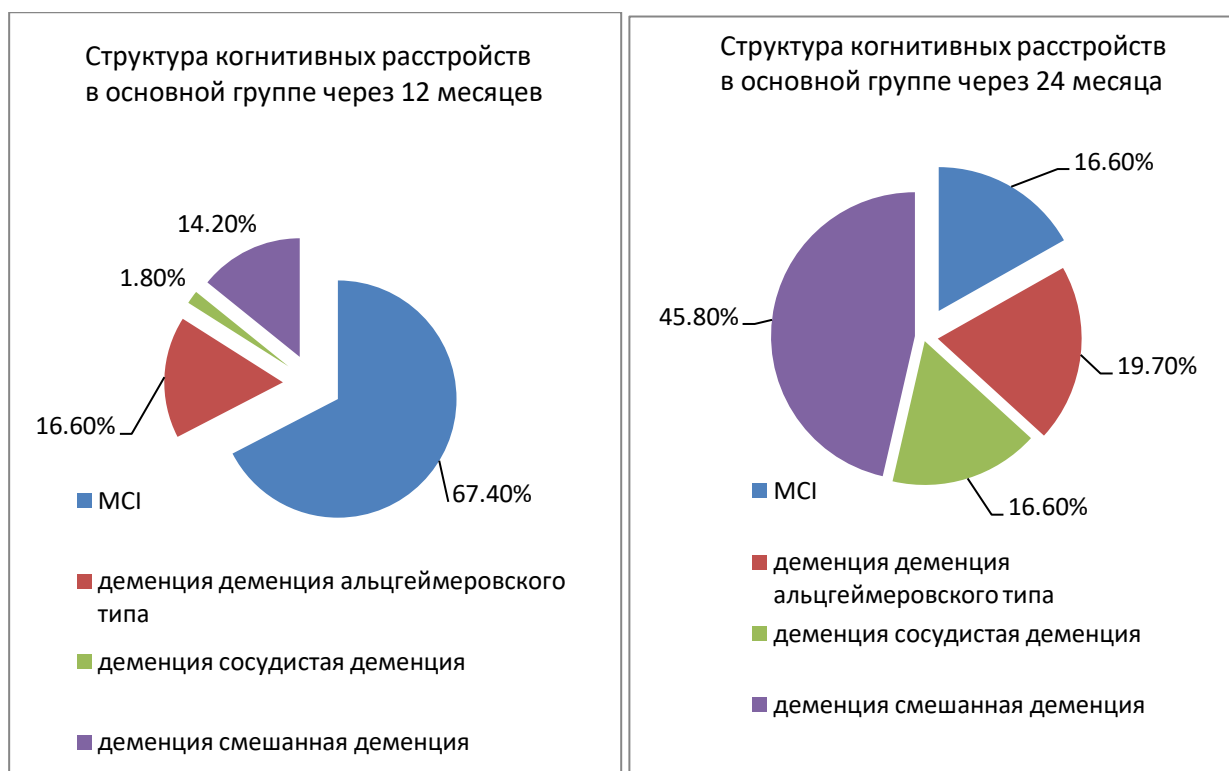


Рисунок 24. Структура когнитивных расстройств в основной группе через 12 и 24 месяца.

В группе сравнения при оценке через 12 месяцев деменция выявлена в 18,6% случаев, через 24 месяца подобная негативная динамика когнитивного расстройства обнаружена у 36,7% пациентов (Рис.25).

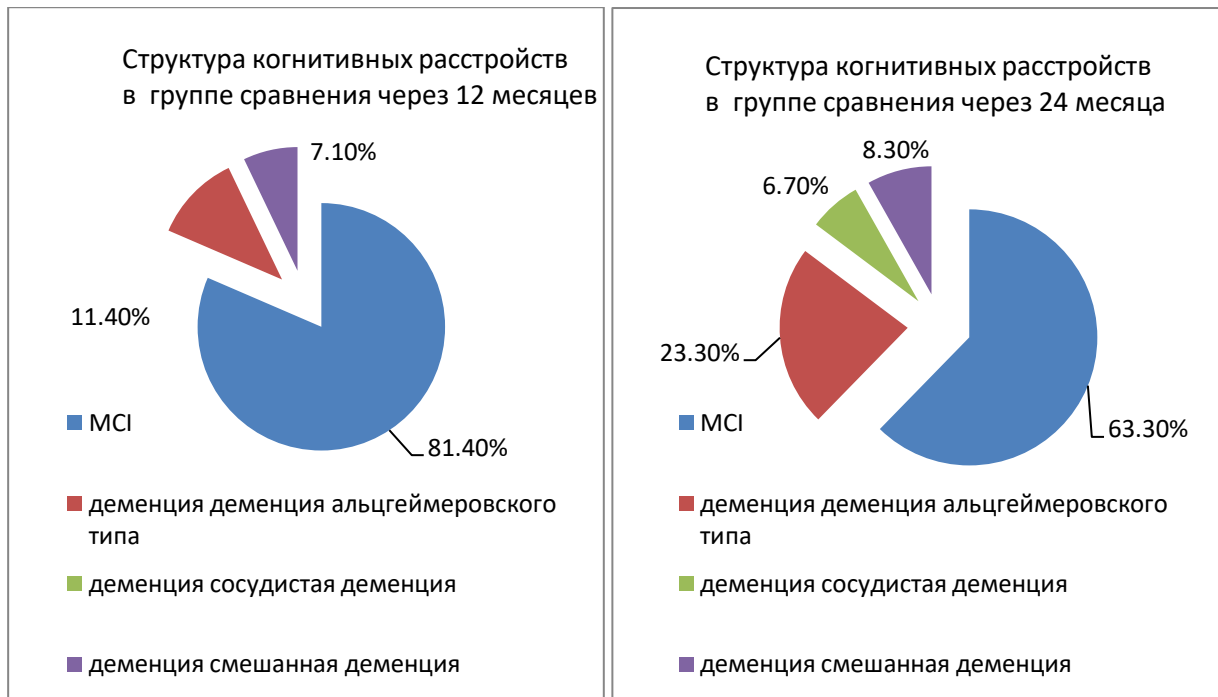
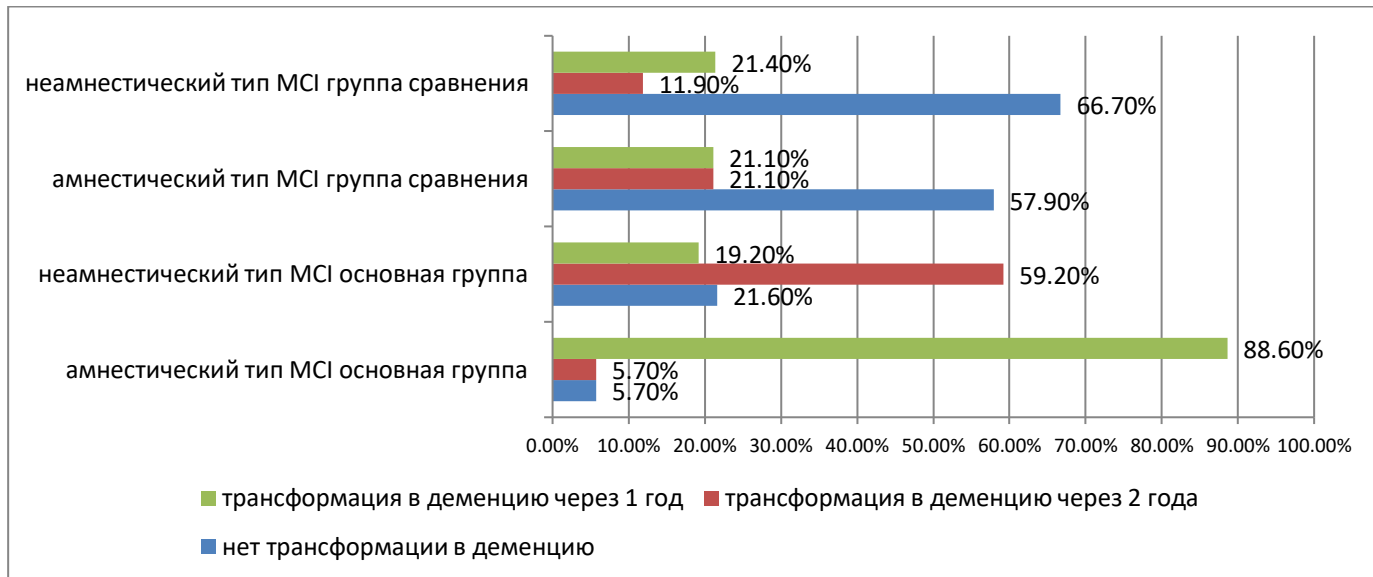


Рисунок 25. Структура когнитивных расстройств в группе сравнения через 12 и 24 месяца.

За одно – и двухлетний периоды наблюдения у большего числа больных основной группы синдром мягкого когнитивного снижения трансформировался в деменцию (за 12 мес. – 32,5% в основной группе и 18,6 % в группе сравнения; за 24 месяца – 69,3% в основной группе и 29,3% в группе сравнения) ($p=0,037$). У 29 пациентов (16,6%) основной группы и у 37 пациентов (63,3%) группы сравнения за 2-х летний период наблюдения когнитивный статус не изменился. Показатели годичной трансформации МСИ в деменцию сопоставимы с литературными данными [352].

Тип течения мягкого когнитивного снижения с конверсией в деменцию через 12 месяцев условно назван «грубопрогредиентным» течением, через 24 месяца – «среднепрогредиентным» течением, сохранение додементной выраженности когнитивного расстройства за период наблюдения в данном исследовании обозначено «благоприятным» типом течения. Данные типы течения выделены условно, для удобства описания динамики когнитивного расстройства в рамках настоящей работы.

Динамика когнитивного расстройства различается при амнестическом и неамнестическом типах мягкого когнитивного снижения в группах исследования (Рис.26).



$p=0,000$

Рисунок 26. Тип течения когнитивного расстройства в группах исследования.

Диаграмма иллюстрирует, что частота встречаемости случаев относительно благоприятного течения достоверно ниже как в целом в основной группе, так и в ее амнестической и неамнестической подгруппах ($p=0,000$). Грубопрогредиентный тип когнитивного расстройства достоверно чаще встречался в амнестической подгруппе, чем в неамнестической подгруппе основной группы ($p<0,05$). В подгруппах группы сравнения достоверных отличий в типах течения когнитивного расстройства не выявлено.

Долевое распределение вариантов течения когнитивного расстройства в каждой психопатологической подгруппе различно (Таб.32).

В течение первого года исследования деменция сформировалась у 41 пациента из аффективной подгруппы, 10 пациентов психотической подгруппы, 3 пациентов с симптомами возбуждения, 1 пациента из поведенческой подгруппы и 13 пациентов группы сравнения (соответствующее процентное распределение приведено в таблице 32).

Таблица 32.

Типы течения когнитивного расстройства в психопатологических подгруппах.

Подгруппы исследования	Типы течения когнитивного расстройства						Всего	
	Трансформация в деменцию через 1 год		Трансформация в деменцию через 2 года		Нет трансформации в деменцию			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аффективная	41	46,1	37	41,6	11	12,3	89	100
Психотическая	10	17,5	35	61,4	12	21,0	57	100
Возбуждения	3	50,0	1	16,7	2	33,3	6	100
Поведенческая	1	14,3	2	28,6	4	57,1	7	4,4
Группа сравнения	13	21,7	22	36,7	25	41,7	60	100

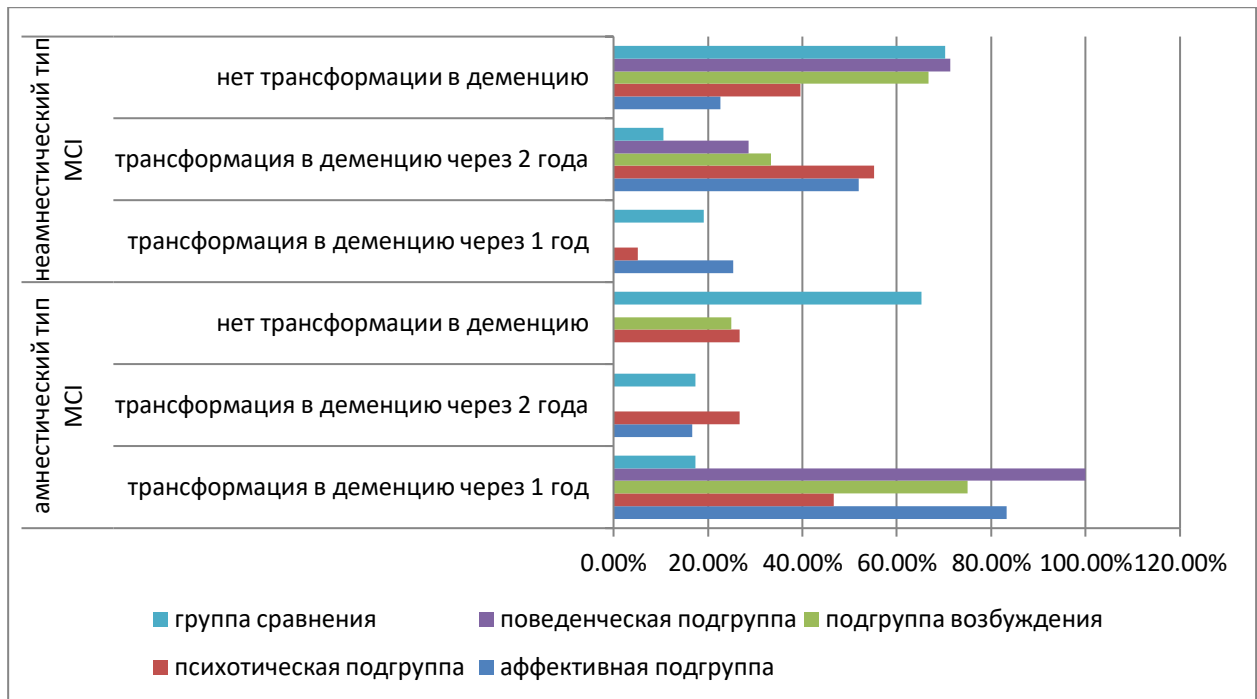
$p < 0,05$

К концу второго года наблюдения деменция сформирована еще у 37 пациентов аффективной подгруппы из оставшихся на тот момент в исследовании, 12 пациентов психотической подгруппы, 1 пациента подгруппы возбуждения, 2 пациентов поведенческой подгруппы и 22 пациентов группы сравнения. Таким образом, первоначальный когнитивный статус (по суммарной оценке, когнитивных показателей) сохранился лишь у 12,2% пациентов аффективной подгруппы, 21,0% пациентов с психотической симптоматикой, 41,7% в группе сравнения. Малочисленность подгрупп возбуждения и поведенческой снижает достоверность данных по ним.

Темп когнитивного снижения неравномерен в подгруппах исследования. У пациентов из аффективной подгруппы 2-х летний прирост новых случаев деменции оказался равномерным высоким. У пациентов с психотической симптоматикой показатели первого года, сопоставимые с группой сравнения, резко возросли к концу второго года наблюдения, аналогичный сценарий наблюдался в группе сравнения, но с меньшими темпами прироста новых случаев деменции. Наихудшие показатели по отрицательной когнитивной динамике (в сопоставлении с группой сравнения) выявлены в аффективной подгруппе ($p < 0,05$).

Обнаружено, что синдром мягкого когнитивного снижения без психопатологических включений имеет меньшую тенденцию к трансформации в деменцию за двухлетний период наблюдения.

Сопоставление показателей динамики амнестического и неамнестического когнитивного расстройства в психопатологических подгруппах позволило выявить, что при амнестическом типе МСІ грубопрогредиентное течение наблюдалось у 20 пациентов из аффективной подгруппы (83,3%), у 7-ми пациентов психотической подгруппы (46,7%), у 3- пациентов подгруппы возбуждения (75,0%) и 1-го пациента поведенческой подгруппы (100,0%). Среднепрогредиентное течение при амнестическом типе МСІ выявлено у 4-х человек из психотической подгруппы (26,7%). Благоприятное течение при амнестическом типе МСІ обнаружено у 4-х участников аффективной подгруппы (16,7%), у 4 пациентов психотической подгруппы (26,7%). При неамнестическом типе МСІ грубопрогредиентное течение выявлено у 19 пациентов из аффективной подгруппы (25,3%), у 3-х пациентов из психотической подгруппы (5,2%). Среднепрогредиентное течение наблюдалось у 39 пациентов их аффективной подгруппы (52,0%), у 32 пациентов из психотической подгруппы (55,2%), у 1 пациента из подгруппы возбуждения (33,3%), у 2- пациентов поведенческой подгруппы (28,6%). Благоприятное течение выявлено у 17 пациентов аффективной подгруппы (22,7%), у 23 человек из психотической подгруппы (39,6%), у 2-х из подгруппы возбуждения (66,7%), у 5-ти из поведенческой подгруппы (71,4%). В группе сравнения при амнестическом типе МСІ грубопрогредиентная динамика отмечена в 4-х случаях (17,4%) и в 9 случаях при неамнестическом типе МСІ (19,1%). Среднепрогредиентная динамика при амнестическом типе МСІ – в 4-х случаях (17,4%), в 5-ти случаях при неамнестическом типе МСІ (10,6%). Благоприятная динамика – в 16-ти случаях при амнестическом типе МСІ (65,2%), 33 случаях при неамнестическом типе МСІ (70,2%) (Рис.27).



$p < 0,05$

Рисунок 27. Варианты течения амнестического и неамнестического типов МСИ в группах исследования.

Анализ диаграммы (Рис.27) показывает, что амнестический тип МСИ чаще, чем неамнестический протекает неблагоприятно с превалированием изменения когнитивного статуса больных с мягкого когнитивного снижения на тяжелое когнитивное расстройство в первый год наблюдения. Благоприятные формы течения чаще встречаются при неамнестическом типе МСИ как при различных психопатологических подгруппах основной группы, так и в группе сравнения.

Сравнительный анализ типов течения, проводимый между психопатологическими подгруппами, демонстрирует наиболее быструю неблагоприятную динамику у лиц с аффективной патологией, но ко второму году наблюдения увеличивается скорость ухудшения у лиц с психотической симптоматикой. У пациентов группы сравнения как при амнестическом типе МСИ, так и при неамнестическом типе благоприятное течение встречается достоверно чаще, чем при любом психопатологическом типе основной группы ($p < 0,05$).

5.2. Структурно-динамические связи компонентов когнитивного расстройства

Корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена позволил определить статистические связи между отрицательной динамикой синдрома мягкого когнитивного снижения и структурными компонентами когнитивного симптомокомплекса (Таб.33).

Таблица 33.

Корреляционные связи между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и когнитивными симптомами (Spearman`sCorrelationCoefficient- r).

Наименование субтеста	Выборка исследования (основная группа+группа сравнения)		Группы исследования			
			Основная		Сравнения	
	r	p	r	P	R	P
MMSE (суммарный балл)	0,125	0,063	0,099	0,214	0,158	0,225
MoCa (суммарный балл)	0,045	0,505	0,045	0,569	0,124	0,339
Кратковременная память и непосредственное воспоминание	0,063	0,349	0,022	0,787	0,114	0,383
Кратковременная память и воспоминание, отставленное на 5 мин.	0,270	0,000*	0,486	0,000*	0,065	0,618
Пространственно-зрительные функции	0,276	0,000*	0,391	0,000*	0,110	0,397
Исполнительские функции	0,262	0,000*	0,436	0,000*	0,066	0,611
Внимание, концентрация и рабочая память	0,298	0,000*	0,532	0,000*	0,064	0,626
Речевые функции	0,282	0,000*	0,496	0,000*	0,064	0,626
Абстрактное мышление	0,000	1,000	0,117	0,142	0,119	0,362
Ориентировка во времени, пространстве	0,046	0,495	0,160	0,043*	0,125	0,337

*p<0,05

Анализ результатов расчетов корреляционного коэффициента Спирмена в целом по всей выборке исследования показал наличие достоверных статистических связей между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и параметрами отставленной репродукции, снижением зрительно-пространственных, исполнительских, речевых функций, ухудшением концентрации внимания. Эти же параметры имеют статистически подтвержденную связь в основной группе ($p < 0,05$).

Таблица 34.

Корреляционные связи между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и психопатологическими симптомами
(Spearman`s Correlation Coefficient- r).

Симптом	Выборка исследования (основная группа+группа сравнения)		Основная группа		Основная группа			
					Амнестич. подгруппа		Неамнестич. Подгруппа	
	r	p	r	p	R	P	r	P
Бред	0,015	0,820	0,182	0,021	0,453	0,006*	0,125	0,164
Галлюцинации	0,081	0,233	0,162	0,040*	0,061	0,726	0,178	0,048*
Ажитация	0,379	0,000*	0,397	0,000*	0,195	0,261	0,530	0,000*
Депрессия	0,338	0,000*	0,295	0,000*	0,256	0,138	0,442	0,000*
Тревога	0,380	0,000*	0,321	0,000*	0,270	0,116	0,518	0,008*
Апатия	0,050	0,460	0,083	0,299	0,209	0,228	0,103	0,251
Раздр-сть/ неуст-сть настроения	0,153	0,023*	0,080	0,316	0,243	0,160	0,043	0,630
Нарушение сна и ночного поведения	0,236	0,000*	0,138	0,082	0,433	0,009*	0,004	0,960
Нарушение аппетита и пищевое поведения	0,278	0,000*	0,240	0,002*	0,276	0,109	0,210	0,019*

$p < 0,05$

Обобщенная информация, представленная в таблице 34, показывает значение каждого отдельного психопатологического симптома в зависимости от особенностей выборки. При анализе данных 2-х-годичного наблюдения всей исследуемой выборки (основная группа и группа сравнения, n=221), наличие ажитации, депрессии, тревоги, неустойчивого настроения, нарушений сна и ночного поведения, нарушений аппетита и пищевого поведения у пациентов с мягким когнитивным расстройством достоверно коррелирует с его отрицательной динамикой. Наиболее тесные статистические связи определены между отрицательной динамикой мягкого когнитивного расстройства и ажитацией, депрессией, тревогой. При наличии факультативных психопатологических расстройств у пациентов с мягким когнитивным расстройством (т.е. у пациентов основной группы исследования) параметр «отрицательная динамика» имеет статистически значимые связи с расстройствами восприятия (галлюцинации), ажитацией, депрессией, тревогой, нарушениями аппетита и пищевого поведения. У пациентов с амнестическим типом МСІ его отрицательная динамика имеет корреляционную связь средней силы с симптомами: бред, нарушение сна и ночного поведения. При неамнестическом типе МСІ определены корреляционные связи средней силы между отрицательной динамикой и симптомами тревоги, ажитации, депрессии; слабые корреляционные связи (но статистически значимые) – между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и галлюцинациями, нарушениями аппетита и пищевого поведения.

Учет функционального статуса пациентов, их способность к осуществлению различных видов инструментальной активности при повторных обследованиях через 12 и 24 месяца позволил сопоставить эти показатели с типом течения когнитивного расстройства (Приложение Б. Таб. 14).

В общей выборке исследования результаты статистического корреляционного анализа выявили наличие достоверных статистических связей между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и следующими параметрами инструментальной активности пациентов: суммарным итоговым баллом по шкале инструментальной функциональной активности, способностью к совершению

покупок, приготовлению пищи, пользованию транспортом, ведению домашнего хозяйства, финансов, следовать врачебным рекомендациям и принимать лекарственные средства ($p < 0,05$). Указанные выше связи представлены и в выборке основной группы. В выборке группы сравнения обнаружены статистически значимые связи между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и показателями комплаентности (прием лекарственных средств) ($p < 0,05$). Анализ расчетов коэффициента корреляции в амнестических подгруппах основной группы и группы сравнения не выявил статистически достоверных связей между параметром отрицательной динамики и показателями инструментального функционирования. В неамнестических подгруппах выявлены достоверные статистические связи между отрицательной динамикой и параметром «прием лекарственных средств» ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты корреляционного анализа показали, что отрицательная динамика когнитивного расстройства в целом по выборке связана с параметрами когнитивного, инструментального функционирования, с наличием аффективных и психотических симптомов. Выявлено, что связи «грубопрогредиентного» типа течения когнитивного расстройства (т.е. отрицательной динамики) различны в основной группе и в группе сравнения, а также при его амнестическом и неамнестическом типах.

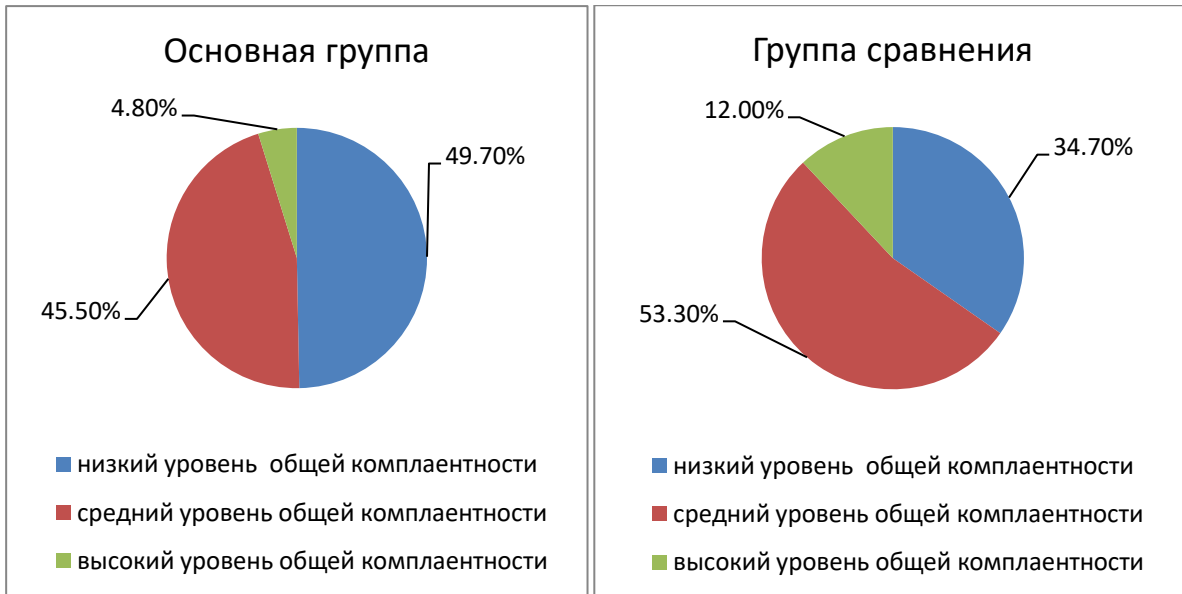
5.3. Медикаментозный комплаенс в группах исследования

Оценка влияния медикаментозного комплаенса на структуру синдрома когнитивного расстройства

Оценка динамики когнитивного расстройства в целом и отдельных его составляющих (когнитивных, некогнитивных симптомов, функциональной активности в повседневной жизни) не достаточна без учета терапевтического фактора, что подтверждается литературными данными [383]. Значение фактора «прием лекарственных средств» выявлено в настоящем исследовании (см.5.2) при расчете факторов, коррелирующих с отрицательной динамикой когнитивного расстройства.

Учитывая, что пациенты, участники настоящего исследования, наблюдались амбулаторно, посещали врача не реже 1 раза в 12 месяцев (12 и 24 месяца, как контрольные точки повторных оценок в исследовании), получали при этом терапевтические рекомендации, имеются основания для оценки влияния терапевтического фактора на темп течения, структуру когнитивного расстройства посредством измерения фактора медикаментозного комплаенса. Участниками исследования заполнялся опросник «Уровни комплаентности» (Р. В. Кадыров, О. Б. Асриян, С. А. Ковальчук, 2014) [65], основанный на биопсихосоционезитической модели Г.В. Залевского [52]. С помощью опросника «Уровень комплаентности» определялись уровни комплаентности, представленные несколькими компонентами: социальной комплаентностью, как стремлением пациента соответствовать терапевтическим рекомендациям, детерминированным ориентацией на социальное одобрение; эмоциональной комплаентностью - готовностью соблюдать рекомендации вследствие повышенной впечатлительности и чувствительности; поведенческой комплаентностью – стремлением к точному следованию рекомендаций врача, направленным на преодоление болезни, воспринимаемым как препятствие.

Суммарный балл общего комплаенса в основной группе исследования составил $45,42 \pm 29,7$, в группе сравнения $51,09 \pm 32,3$ балла. Расчет экстенсивных показателей общего комплаенса в группах исследования позволил выделить пациентов с низким уровнем общей комплаентности (0- 40 баллов), средним уровнем общей комплаентности (41-80 баллов) и высоким уровнем общей комплаентности (81-120 баллов) (Рис.28).

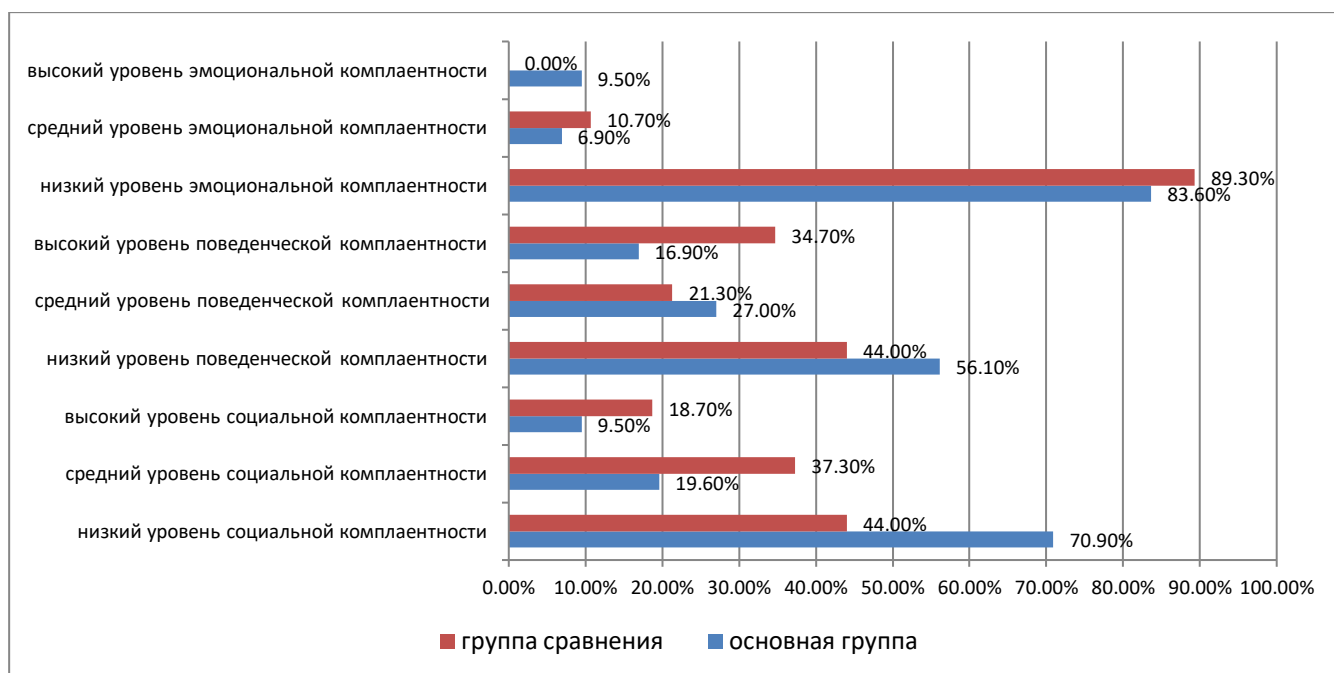


$p < 0,05$

Рисунок 28. Распределение участников исследования по уровню комплаентности.

В основной группе исследования у половины участников (49,7%) определен низкий суммарный балл общей комплаентности, у менее половины участников по суммарному баллу определялся средний уровень общей комплаентности, лишь у 4,8% участников выявлена высокая комплаентность по отношению к терапевтическим рекомендациям. В группе сравнения иное распределение участников по уровню комплаентности, подавляющее большинство из них имеют средний уровень комплаентности, низкий уровень общей комплаентности выявлен лишь в трети случаев, высокая общая комплаентность – в 12,0%, что значимо чаще, чем в основной группе ($p < 0,05$). Пациенты с общей низкой комплаентностью не соглашались с мнением врача в отношении диагноза, терапии основной и сопутствующей патологии, подвергали сомнению рекомендации, обесценивали их, склонны пренебрегать некоторыми аспектами рекомендованного лечения, склонны потворствовать своим желаниям, предпочитая не прилагать усилия по выполнению врачебных рекомендаций. Пациенты с высоким суммарным баллом общей комплаентности были готовы справляться с болезнью, ориентировались на достижение выздоровления, добросовестно выполняли рекомендации врача, соблюдали режим.

Поскольку комплаентность является многокомпонентной, в группах исследования проведена оценка ее составляющих: социальной, эмоциональной и поведенческой (Рис.29). Суммарный показатель по каждому виду комплаентности: 0 - 15 баллов – низкий показатель комплаентности, 16 – 29 баллов – средне-выраженный показатель комплаентности, 30 - 40 баллов – значительно-выраженный показатель комплаентности. Чем выше эти показатели, тем сильнее, устойчивее и глубже комплаентность пациентов.



$p < 0,05$

Рисунок 29. Выраженность структурных компонентов комплаентности в группах исследования.

Статистический и графический анализ выявил структурные различия комплаентности в группах исследования. В основной группе чаще встречались пациенты с низкими уровнями всех компонентов комплаентности (социальной, поведенческой, эмоциональной), наиболее уязвимой оказалась эмоциональная комплаентность этих больных. Причем частота встречаемости низкой, средней и высокой комплаентностей имела статистически значимые различия ($p < 0,05$). В группе сравнения частота встречаемости лиц с низким и средним уровнями социальной комплаентности не выявлена, а лиц с высоким уровнем поведенческой

комплаентности больше, чем со средней. Лица с низким уровнем эмоциональной комплаентности доминировали по частоте встречаемости в этой группе. Пациенты с низким уровнем социальной комплаентности ориентировались на собственные решения, часто отменяя рекомендованную терапию, прерывая ее, не советуясь с врачом, в любой ситуации стремились иметь собственное мнение, часто конфронтующее с мнением врача. Незначительное число участников исследования с высоким уровнем социальной комплаентности стремились к доверительным отношениям с врачом, опирались на его мнение, были зависимыми от него и нуждались в поддержке. Они были озабочены впечатлением, которое производили на окружающих, в частности на врача, который воспринимался ими как значимое лицо, склонны советоваться с врачом по поводу беспокойств и сомнений, возникающих в процессе лечения. Пациенты с низким уровнем поведенческой комплаентности предпочитали действовать в соответствии со своими желаниями, а не совершать усилий по выполнению врачебных требований и рекомендаций. Участники с высоким уровнем поведенческой комплаентности стремились к точному соблюдению врачебных рекомендаций, направленных на преодоление болезни, воспринимаемой как препятствие, они ориентировались на достижение цели в ситуации болезни - выздоровление, добросовестно выполняли рекомендации врача, соблюдали режим, врача воспринимали как коллегу и надеясь, что вместе смогут победить болезнь. Пациенты с низким уровнем эмоциональной комплаентности ориентировались на рациональные и логичные способы преодоления болезни, часто подвергали сомнению врачебные рекомендации, склонны недооценивать тяжесть заболевания, упуская при этом возможные последствия и осложнения. Лица с высоким уровнем эмоциональной комплаентности всячески способствовали процессу лечения, при этом излишне беспокоились о последствиях или о возможных неудачах лечения, при этом оповещали врача о своих переживаниях, склонны часто посещать врача и консультироваться о любых изменениях самочувствия.

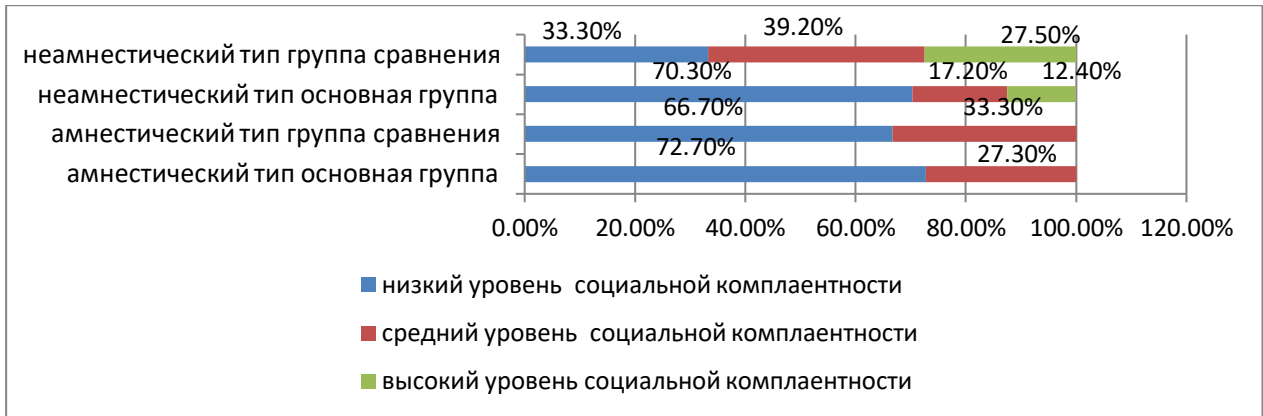
Учитывая нейропсихологическую неоднородность групп исследования, проведена оценка составляющих общей комплаентности в амнестических и неамнестических подгруппах основной группы и группы сравнения (Таб.35).

Таблица 35.

Выраженность социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности в группах исследования (Медиана, Mann-Whitney Test).

Комплаентность	Амнестический			Неамнестический		
	Группы исследования		P	Группы исследования		P
	Основная	Сравнения		Основная	Сравнения	
Социальная	15,000 (10,000÷ 18,000)	15,000 (10,000÷ 18,000)	0,941	12,000 (7,000÷ 20,000)	23,000 (10,000÷ 30,000)	0,000
Поведенческая	15,000 (5,000÷ 16,000)	15,000 (5,000÷ 16,000)	0,984	15,000 (13,000÷ 27,500)	30,000 (11,000÷ 35,000)	0,023
Эмоциональная	15,000 (10,000÷ 20,000)	15,000 (10,000÷ 18,000)	0,174	11,000 (8,000÷ 12,000)	12,000 (10,000÷ 12,000)	0,411
Всего	44	24		145	51	

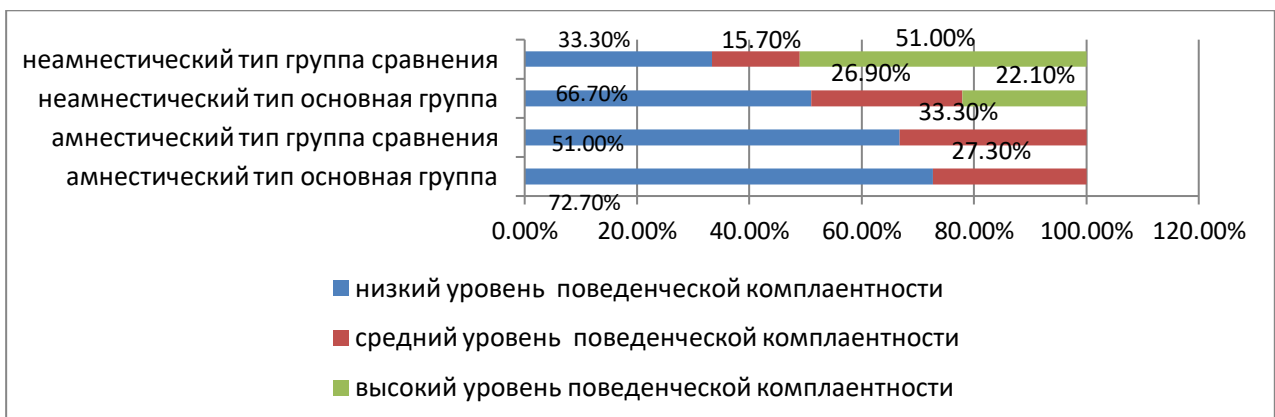
Сопоставление медиан суммарных значений социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентности в амнестических подгруппах групп исследования не выявило различий. У пациентов группы сравнения с неамнестическим типом умеренного когнитивного расстройства медианы суммарных баллов социальной и поведенческой комплаентности статистически значимо превышали аналогичные показатели в неамнестической подгруппе основной группы ($p < 0,05$). Долевое распределение по уровню социальной комплаентности в амнестических и неамнестических подгруппах обеих групп представлено на рисунке 30.



$p=0,781$ (для амнестических подгрупп), $p=0,000$ (для неамнестических подгрупп)

Рисунок 30. Долевое распределение социальной комплаентности по уровню выраженности в нейропсихологических подгруппах.

Анализ диаграммы показал, что в амнестических подгруппах встречаемость лиц с низким и средне-выраженным уровнем комплаентности сопоставима. Различия в удельном весе низко-, средне- и выраженной социальной комплаентности в неамнестических подгруппах групп исследований статистически достоверны ($p=0,0000$). В неамнестической подгруппе основной группы чаще встречалась низкая социальная комплаентность, в неамнестической подгруппе группы сравнения чаще встречались лица со средним уровнем социальной комплаентности. Лиц с высоким уровнем социальной комплаентности в неамнестической подгруппе группы сравнения статистически больше, чем в основной группе ($p<0,05$).



$p=0,781$ (для амнестических подгрупп), $p=0,001$ (для неамнестических подгрупп)

Рисунок 31. Долевое распределение поведенческой комплаентности по уровню выраженности в нейропсихологических подгруппах.

В амнестических подгруппах обеих групп исследования частота встречаемости пациентов с низким и средним уровнем поведенческой комплаентности не имеет статистически значимых различий. В неамнестической подгруппе группы сравнения преобладали лица с высоким уровнем поведенческой комплаентности, тогда как в неамнестической подгруппе основной группы преобладали пациенты с низким уровнем поведенческой комплаентности ($p < 0,05$).



$p = 0,052$ (для амнестических подгрупп), $p = 0,057$ (для неамнестических подгрупп)

Рисунок 32. Долевое распределение эмоциональной комплаентности по уровню выраженности в нейропсихологических подгруппах.

Сравнительный анализ встречаемости эмоциональной комплаентности различного уровня в группах исследования выявил различия. В амнестической подгруппе основной группы помимо лиц с низкой эмоциональной комплаентностью в одинаковой доле представленных оказались пациенты со средне-выраженным и высоким уровнем эмоциональной комплаентности (по 18,2%), тогда как в аналогичной подгруппе группы сравнения лиц с высокой эмоциональной комплаентностью не выявлено. В неамнестической подгруппе группы сравнения оказались лишь лица с низкой эмоциональной комплаентностью, тогда как в неамнестической подгруппе основной группы в 3,4% случаев наблюдались участники со средне-выраженной эмоциональной комплаентностью и в 6,9% случаев с высоким уровнем эмоциональной комплаентности.

Неоднородность психопатологической структуры основной группы детерминирует необходимость сравнительного анализа комплаентности у представителей аффективной, психотической, поведенческой подгрупп и подгруппы возбуждения (Таб. 36).

Таблица 36.

Распределение пациентов основной группы исследования по выраженности социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности.

Комплаентность	Психопатологическая подгруппа							
	Аффективны й		Психотически й		Возбуждени я		Поведенчески й	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Низкий уровень социальной комплаентности	69	69,7	60	82,2	4	57,1	0	0
Средний уровень социальной комплаентности	23	23,2	7	9,6	2	28,6	4	50,0
Высокий уровень социальной комплаентности	7	7,1	6	8,2	1	14,3	4	50,0
Низкий уровень поведенческой комплаентности	63	63,6	38	52,1	4	57,1	0	0
Средний уровень поведенческой комплаентности	24	24,2	23	31,5	0	0	3	37,5
Высокий уровень поведенческой комплаентности	12	12,1	12	16,4	3	42,9	5	62,5
Низкий уровень эмоциональной комплаентности	73	73,7	69	94,5	7	100,0	7	87,5
Средний уровень эмоциональной комплаентности	9	9,1	3	4,1	0	0,0	1	12,5
Высокий уровень эмоциональной комплаентности	17	17,2	1	1,4	0	0,0	0	0,0
Всего	99		73		7		8	

В аффективной психопатологической подгруппе лица с низким уровнем социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентности встречались в подавляющем большинстве случаев. В психотической подгруппе наблюдалась та же тенденция. В подгруппе возбуждения эмоциональная комплаентность была представлена только низким уровнем (100,0%), поведенческая комплаентность

низкого и высокого уровней встречалась примерно в равных долях, социальная комплаентность была представлена всеми уровнями, с наиболее частой встречаемостью низкого уровня. В поведенческой подгруппе социальная комплаентность в половинных долях представлена средне-выраженным и высоким уровнями, чаще наблюдался высокий уровень поведенческой комплаентности, чаще встречался низкий уровень эмоциональной комплаентности.

Таблица 37.

Выраженность социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности в психопатологических подгруппах основной группы и в группе сравнения (Медиана, Mann-Whitney Test).

Комплаентность	Психопатологическая подгруппа основной группы				Группа сравнения
	Аффективный	Психотический	Возбужденный	Поведенческий	
Социальная	10,000* (6,000÷ 18,000)	12,000* (9,000÷ 15,000)	15,000 (15,000÷ 40,000)	27,500 (23,000÷ 33,750)	18,000 (10,000÷ 25,000)
Поведенческая	15,000* (9,000÷ 17,000)	15,000 (15,000÷ 26,000)	15,000 (15,000÷ 40,000)	32,000* (26,500÷ 35,000)	18,000 (7,000÷ 30,000)
Эмоциональная	10,000* (8,000÷ 20,000)	12,000 (9,000÷ 14,000)	14,000 (12,000÷ 15,000)	12,000 (11,250÷ 14,000)	12,000 (10,000÷ 14,000)
Всего	99	73	7	8	75

* $p < 0,05$

Сравнительный анализ расчета медиан суммарных баллов видов комплаентности показал статистически значимое снижение показателей социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентностей в аффективной психопатологической подгруппе основной группы в сравнении с поведенческой подгруппой, подгруппой возбуждения и группой сравнения ($p < 0,05$). У пациентов психотической подгруппы выявлено статистически значимое снижение по параметру социальной комплаентности в сравнении в аналогичным показателям поведенческой подгруппы, подгруппы возбуждения и группы сравнения. Показатели комплаентности поведенческой подгруппы превышали аналогичные показатели всех других психопатологических подгрупп и группы сравнения, а по

параметрам поведенческой комплаентности опережения статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ различных видов комплаентности у пациентов с некогнитивными психопатологическими симптомами показал их неоднородность.

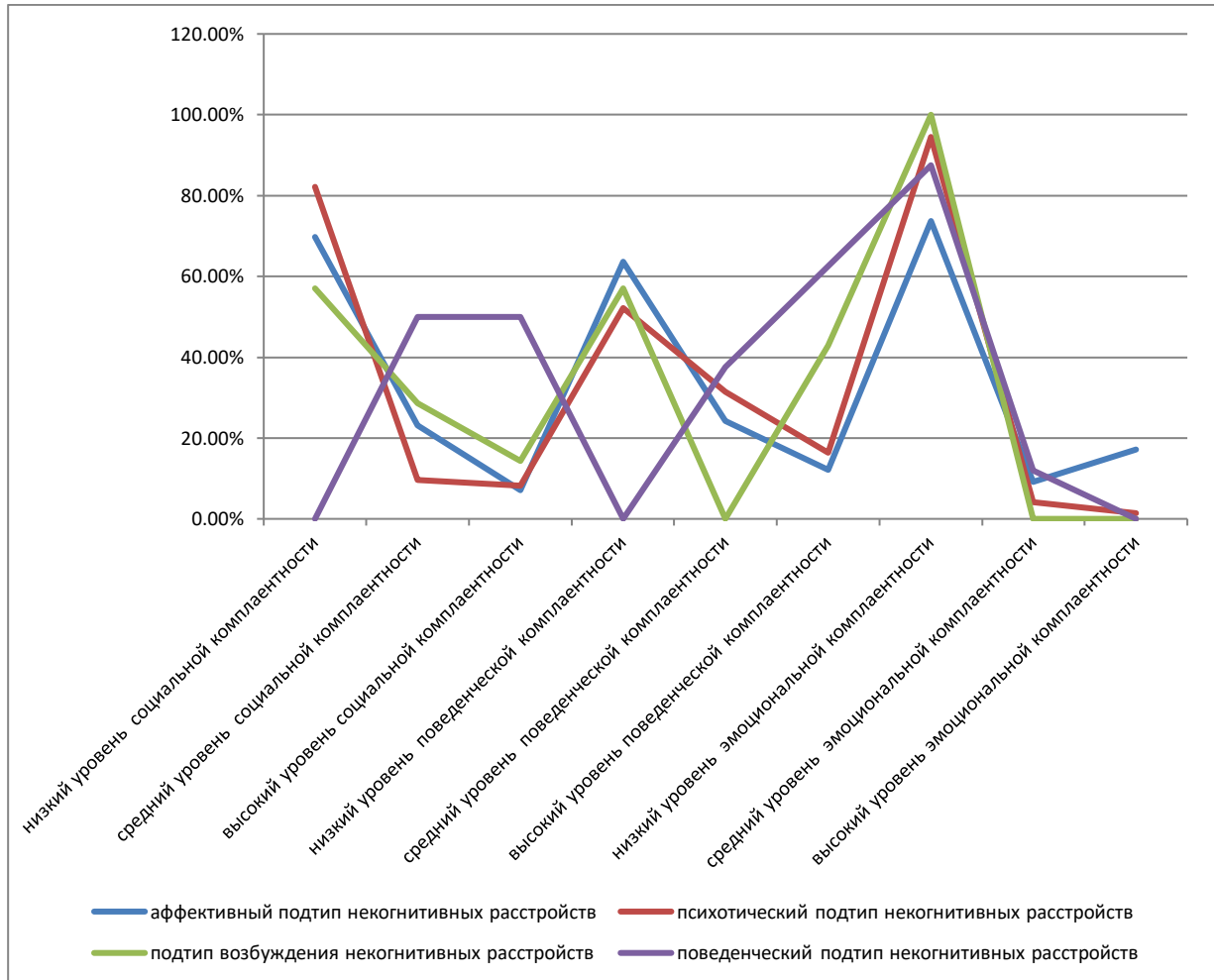


Рисунок 33. Профиль комплаентности представителей психопатологических подгрупп.

Линейные графики в наложенном виде демонстрируют, что каждому психопатологическому домену свойственен уникальный для него профиль комплаентности (Рис.33).

Вне зависимости от принадлежности к группе исследования произведена оценка комплаенса в «динамических» подгруппах грубо-, среднепрогредиентного и благоприятного течения (Таб.38). (Рис.34).

Таблица 38.

Выраженность социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности при различном типе течения когнитивного расстройства (Медиана, Mann-Whitney Test).

Комплаентность	Тип течения		
	Трансформация в деменцию через 1 год	Трансформация в деменцию через 2 года	Нет трансформации в деменцию
Социальная	10,000 (9,000÷15,000)	9,000 (6,500÷13,000)	25,000 (20,000÷30,000)
Поведенческая	15,000 (5,000÷15,750)	15,000 (11,000÷17,000)	30,000 (26,000÷35,000)
Эмоциональная	10,000 (9,000÷18,000)	11,000 (8,000÷14,000)	12,000 (10,000÷13,500)
Всего	68	85	68

$p < 0,05$

Сравнительный анализ медиан суммарного балла социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентностей при грубо-среднепрогредиентных и благоприятном типах течения когнитивного расстройства, при выделении этих типов вне зависимости от принадлежности к группе исследования, показал, что суммарные показатели по социальной и поведенческой комплаентностям достоверно выше у лиц с благоприятным типом течения когнитивного расстройства ($p < 0,05$).

Полосовые диаграммы, представленные на рисунке 34, демонстрируют, что у пациентов с трансформацией МСІ в деменцию через 1 год и трансформацией МСІ в деменцию через 2 года достоверно чаще встречается низкий уровень социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентности. У лиц с отсутствием трансформации МСІ в деменцию достоверно чаще выявлялся высокий уровень поведенческой и эмоциональной комплаентности, средне-выраженный уровень социальной комплаентности. Среди пациентов с низким уровнем социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентностей наиболее часто встречались лица с средне- и грубопрогредиентными типами течения МСІ. Среди пациентов со средне-выраженным уровнем социальной комплаентности наиболее часто встречались пациенты с благоприятным типом течения МСІ. Встречаемость всех

трех типов течения МСИ в сопоставимых долях при средне-выраженной комплаентности поведенческой и эмоциональной. При высоком уровне всех видов комплаентности чаще встречаются лица с благоприятным типом МСИ (Рис. 34).

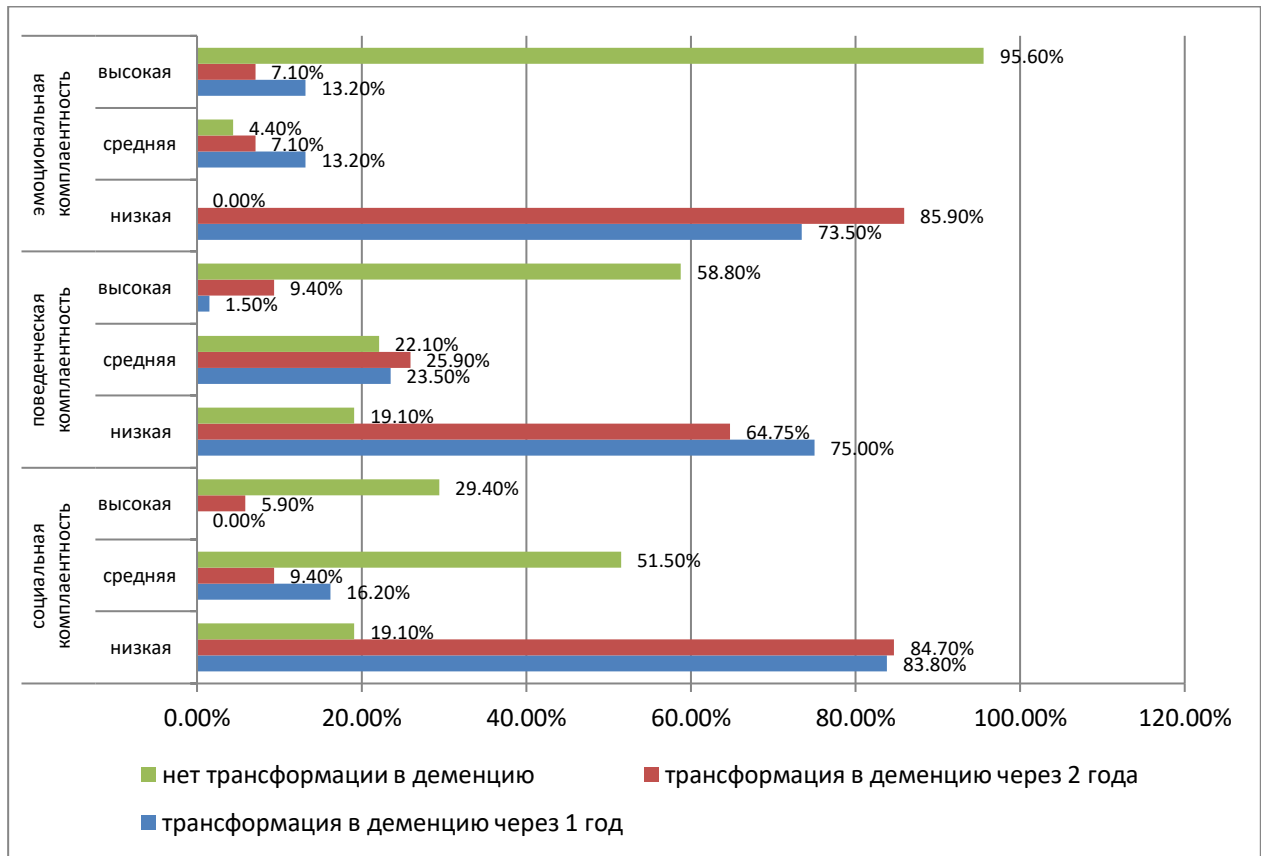


Рисунок 34. Долевое распределение социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентностей по уровню выраженности при различных типах течения синдрома мягкого когнитивного снижения.

Таким образом, суммарный балл показателей общей комплаентности ниже в основной группе, чем в группе сравнения, в основной группе достоверно чаще встречаются лица с низкими показателями общей комплаентности. В основной группе чаще встречались пациенты с низкими уровнями социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентности наиболее уязвимой оказалась эмоциональная комплаентность этих больных ($p < 0,05$). Вамнестических подгруппах встречаемость лиц с низким и средне-выраженным уровнем комплаентности сопоставима. В группе сравнения при неамнестическом типе МСИ медианы суммарных баллов социальной и поведенческой комплаентности

статистически значимо превышали аналогичные показатели в неамнестической подгруппе основной группы ($p < 0,05$). Различия в удельном весе низко-, средне- и выраженной социальной комплаентности в неамнестических подгруппах групп исследований статистически достоверны ($p = 0,0000$). В неамнестической подгруппе основной группы чаще встречалась низкая социальная комплаентность, в неамнестической подгруппе группы сравнения чаще встречались лица со средним уровнем социальной комплаентности. Лиц с высоким уровнем социальной комплаентности в неамнестической подгруппе группы сравнения статистически больше, чем в основной группе ($p < 0,05$). В неамнестической подгруппе группы сравнения преобладали лица с высоким уровнем поведенческой комплаентности, тогда как в неамнестической подгруппе основной группы преобладали пациенты с низким уровнем поведенческой комплаентности ($p < 0,05$). В амнестической подгруппе основной группы помимо лиц с низкой эмоциональной комплаентностью в одинаковой доле оказались пациенты со средне-выраженным и высоким уровнем эмоциональной комплаентности (по 18,2%), тогда как в аналогичной подгруппе группы сравнения лиц с высокой эмоциональной комплаентностью не выявлено. В неамнестической подгруппе группы сравнения оказались лишь лица с низкой эмоциональной комплаентностью, тогда как в неамнестической подгруппе основной группы в 3,4% случаев наблюдались участники со средне-выраженной эмоциональной комплаентностью и в 6,9% случаев с высоким уровнем эмоциональной комплаентности. В аффективной психопатологической подгруппе лица с низким уровнем социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентности встречались в подавляющем большинстве случаев. В психотической подгруппе наблюдалась та же тенденция. В подгруппе возбуждения эмоциональная комплаентность была представлена только низким уровнем (100,0%), поведенческая комплаентность низкого и высокого уровней встречалась примерно в равных долях, социальная комплаентность была представлена всеми уровнями, с наиболее частой встречаемостью низкого уровня. В поведенческой подгруппе социальная комплаентность в половинных долях представлена средне-выраженным и высоким

уровнями, чаще наблюдался высокий уровень поведенческой комплаентности, чаще встречался низкий уровень эмоциональной комплаентности.

Сравнительный анализ расчета медиан суммарных баллов видов комплаентности показал статистически значимое снижение показателей социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентностей в аффективной психопатологической подгруппе основной группы в сравнении с поведенческой подгруппой, подгруппой возбуждения и группой сравнения ($p < 0,05$). У пациентов психотической подгруппы выявлено статистически значимое снижение по параметру социальной комплаентности в сравнении в аналогичным показателям поведенческой подгруппы, подгруппы возбуждения и группы сравнения. Выявлено различие структуры комплаентности пациентов основной группы. Суммарные показатели по социальной и поведенческой комплаентностям достоверно выше у лиц с благоприятным типом течения когнитивного расстройства ($p < 0,05$). У пациентов с грубопрогредиентным и среднепрогредиентным типами течения МСИ достоверно чаще встречается низкий уровень социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентности. У лиц с благоприятным типом течения МСИ достоверно чаще выявлялся высокий уровень поведенческой и эмоциональной комплаентности, средне-выраженный уровень социальной комплаентности. При высоком уровне всех видов комплаентности чаще встречаются лица с благоприятным типом МСИ. Среди пациентов с низким уровнем социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентностей наиболее часто встречались лица с средне- и грубопрогредиентным типами течения МСИ.

Анализ заполнения опросника «Уровни комплаентности» выявил неоднородность групп исследования по показателям комплаентности и позволил выделить подгруппы с низкой, средне-выраженной и высокой комплаентностью.

Оценка влияния фактора «комплаенс» на когнитивные, психопатологические показатели и параметры инструментальной повседневной деятельности проведена во всей выборке исследования, в начале исследования в данной оценке приняло участие 264 человека, из них низкий уровень общей комплаентности определен у 121 человека, средне-выраженный – у 129, высокая комплаентность у 14 человек.

В повторной оценке через 12 месяцев приняло участие 239 человек, в оценке через 24 месяца участвовало 217 человек (Таб.39).

Таблица 39.

Состояние когнитивных функций у пациентов всей выборки исследования при различной выраженности комплаенса (Медиана, Mann-Whitney Test).

Наименование когнитивной шкалы	Выраженность комплаенса			P
	Низкий	Средне-выраженный	Высокий	
MMSE (исходный показатель)	26,000 (26,000÷27,000)	26,000 (26,000÷27,000)	27,000 (26,000÷27,000)	0,636
MoCa (исходный показатель)	21,000 (21,000÷22,000)	21,000 (21,000÷22,000)	22,000 (21,000÷22,000)	0,729
MMSE (через 12 мес.)	25,000 (24,000÷26,000)	26,000 (25,000÷26,000)	26,000 (25,500÷26,500)	0,044
MoCa (через 12 мес.)	20,500 (19,000÷21,000)	21,000 (19,000÷22,000)	21,000 (20,000÷22,000)	0,013
MMSE (через 24 мес.)	21,000 (22,000÷23,000)	24,000 (22,000÷26,000)	26,000 (25,000÷26,000)	0,000
MoCa (через 24 мес.)	18,000 (16,000÷19,000)	19,000 (18,000÷21,000)	21,000 (20,000÷21,000)	0,000

Анализ состояния когнитивных функций, оцениваемых по шкалам MMSE и MoCa (суммарные баллы) выявил достоверные различия в показателях когнитивных функций у лиц с разной степенью комплаентности при повторном выполнении методик через 12 и через 24 месяца ($p < 0,05$).

Посредством расчета коэффициента корреляции выявлены средней силы прямые корреляционные связи между выраженностью комплаенса и суммарным баллом MMSE при повторной оценке через 12 месяцев ($r=0,375$, $p=0,000$), MMSE при повторной оценке через 24 месяца ($r=0,433$, $p=0,000$); средней силы прямые корреляционные связи между суммарным баллом по шкале MoCa при повторной оценке через 12 месяцев ($r=0,380$, $p=0,001$), MoCa при повторной оценке через 24 месяца ($r=0,0401$, $p=0,000$).

Определение влияния качества комплаенса (по степени выраженности) когнитивные параметры проведено в основной группе исследования и в группе сравнения (Приложение Б. Таб.15).

Анализ состояния когнитивных функций у пациентов основной группы выявил, что к концу второго года исследования пациенты с высоким комплаенсом показывают более высокие показатели по когнитивным шкалам, нежели участники той же группы с низким и средне-выраженным комплаенсом ($p < 0,05$). Расчет Wilcoxon Signed Ranks Test в основной группе исследования показал: MMSE (через 12 мес.)-MMSE (исходный показатель) $p = 0,046$; MMSE (через 24 мес.)-MMSE (исходный показатель) $p = 0,023$; MoCa (через 12 мес.)-MoCa (исходный показатель) $p = 0,102$; MoCa (через 24 мес.)-MoCa (исходный показатель) $p = 0,066$. Качество комплаенса оказывало влияние на показатели отдельных когнитивных шкал, суммарный балл MMSE в большей степени подвергся редукции при повторных оценках (снижение показателя через 12 и 24 месяцев при низком комплаенсе достоверно в сравнении с исходными). Суммарный балл шкалы MoCa в подгруппах комплаенса (низкий комплаенс, средне-выраженный, высокий) достоверно не изменился.

В группе сравнения достоверные различия в показателях когнитивных функций пациентов с различным уровнем комплаентности выявлены к концу первого года исследования (по шкале MMSE) и к концу второго года исследования по шкалам MMSE и MoCa. Отрицательная динамика когнитивных показателей более очевидная у пациентов с низким уровнем комплаенса, чем у больных со средне-выраженным и высоким комплаенсами. Анализ состояния когнитивных функций у пациентов основной группы выявил, что к концу второго года исследования пациенты с высоким комплаенсом показывают более высокие показатели по когнитивным шкалам, нежели участники той же группы с низким и средне-выраженным комплаенсом ($p < 0,05$). Расчет Wilcoxon Signed Ranks Test в группе сравнения показал достоверные различия при сравнении показателей суммарного балла MMSE, выполненной через 12 месяцев от начала исследования и в начале исследования ($p = 0,002$), и при сравнении MMSE через 24 месяца и исходным суммарным баллом MMSE ($p = 0,000$); различия показателей по Монреальской шкале, заполненной через 12 месяцев от начала исследования и началом исследования ($p = 0,024$) и MoCa (через 24 мес.)-MoCa (исходный показатель)

($p=0,000$). В группе сравнения при низкой готовности пациентов следовать терапевтическим рекомендациям когнитивное снижение достоверно более быстрое ($p<0,05$), чем в подгруппах со средне-выраженным и высоким комплаенсами, что подтверждено обоими когнитивными методиками MMSE и MoCa.

Для исследования взаимосвязи психопатологических симптомов, включенных в структуру синдрома умеренного когнитивного расстройства и выраженности комплаенса применен корреляционный анализ (рассчитывался точный коэффициент Спирмена для непараметрических показателей – Spearman'srho). (Таб.40). Выявлены средней силы обратные корреляционные связи между уровнем общей комплаентности и следующими психопатологическими симптомами: ажитацией/агрессией ($r=-0,331$), снижением настроения/дисфорией ($r=-0,512$), апатией ($r=-0,290$), раздражительностью/неустойчивостью настроения ($r=-0,347$). Средней силы обратные корреляционные связи выявлены между социальной комплаентностью и рядом некогнитивных симптомов: ажитацией/агрессией ($r=-0,229$), снижением настроения/дисфорией ($r=-0,381$), тревогой ($r=0,265$), раздражительностью/неустойчивостью настроения ($r=-0,423$); между поведенческой комплаентностью и ажитацией/агрессией ($r=-0,589$), снижением настроения/дисфорией ($r=-0,227$), раздражительностью/неустойчивостью настроения ($r=-0,287$); между эмоциональной комплаентностью и ажитацией/агрессией ($r=-0,468$), снижением настроения/дисфорией ($r=-0,553$), апатией ($r=-0,395$), раздражительностью/неустойчивостью настроения ($r=-0,467$). Слабой силы обратные корреляционные связи обнаружены между апатией и социальной комплаентностью ($r=-0,191$); тревогой и поведенческой комплаентностью ($r=-0,166$).

Таблица 40.

Корреляционные связи некогнитивных психопатологических симптомов и показателей комплаенса (Spearman'srho).

Психопатологический симптом	Показатели комплаенса			
	Общая комплаентность	Социальная комплаентность	Поведенческая комплаентность	Эмоциональная комплаентность

	r	R	R	R
Бредовые идеи	0,032	0,023	0,151	-0,044
Галлюцинации	0,097	0,101	0,145*	-0,067
Ажитация/агрессия	-0,331**	-0,229**	-0,589**	-0,468**
Сниженное настроение/дисфория	-0,512**	-0,381**	-0,227**	-0,553**
Тревога	-0,086	-0,265**	-0,166*	0,179
Апатия	-0,290**	-0,191*	-0,135	-0,395**
Раздражительность/неустойчивость настроения	-0,347**	-0,423**	-0,287**	-0,467**
Расстройство аппетита и пищевого поведения	0,102	0,089	0,112	0,078
Нарушение ночного сна и поведения в ночное время	0,101	0,092	0,073	0,042

*r – слабая корреляционная связь

**r – средняя корреляционная связь

Слабой силы прямые корреляционные связи между поведенческой комплаентностью и бредовыми идеями ($r=0,151$) и галлюцинациями ($r=0,145$); тревогой и эмоциональной комплаентностью ($r=0,179$). Коэффициент достоверности во всех случаях составил $p<0,001$.

Проведена оценка динамики суммарных баллов по шкалам НАМ-D, НАМ-A у пациентов основной группы с учетом уровня общей комплаентности пациентов (Таб.41).

Таблица 41.

Динамика показателей суммарных баллов шкал НАМ-D, НАМ-A у пациентов с различным уровнем комплаентности (медиана).

Общая комплаентность	Исходная оценка		Повторная оценка через 12 месяцев		Повторная оценка через 24 месяца	
	НАМ-D	НАМ-A	НАМ-D	НАМ-A	НАМ-D	НАМ-A
Низкая	10,000 (9,000÷	8,000 (7,000÷	11,000 (10,000÷	5,000 (4,000÷	8,000 (7,000÷	4,000 (4,000÷

	11,000)	9,000)	11,000)	5,000),	9,000)	4,000),
Средне-выраженная	9,000 (8,000÷ 10,000)	8,000 (6,000÷ 9,000),	6,000 (5,500÷ 6,250)	5,000 (5,000÷ 5,000),	5,000 (4,000÷ 6,000)	4,000 (4,000÷ 4,000),
Высокая	10,000 (8,750÷ 10,250)	8,000 (7,000÷ 8,000),	7,000 (6,000÷ 7,000)	4,000 (4,000÷ 4,000),	5,000 (4,000÷ 4,250)	4,000 (4,000÷ 4,000),

$p < 0,05$

Сравнительный анализ исходных суммарных баллов аффективных шкал, при повторном заполнении через 12 месяцев и через 24 месяца (WilcoxonSignedRanksTest) показал достоверные различия в динамике баллов депрессивной шкалы Гамильтона (HAM-D) между пациентами с разным уровнем общей комплаентности. Суммарные баллы шкалы в подгруппе с низкой комплаентностью при повторной оценке через 12 месяцев не имели различий с показателями, полученными при исходном заполнении шкалы, тогда как в подгруппах со средне-выраженной и высокой комплаентностью происходило статистически значимое снижение баллов ($p < 0,05$). Динамика суммарных баллов по шкале оценки тревоги Гамильтона была сопоставима в подгруппах с различным уровнем комплаентности.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей фактора «комплаенс» и показателя суммарного балла инструментальной деятельности пациентов в повседневной жизни (шкала IADL) в общей выборке исследования, среди пациентов с некогнитивными симптомами при МСІ и среди участников группы сравнения (Таб.42).

Таблица 42.

Корреляционные связи показателей инструментальной деятельности и показателей комплаенса (Spearman's rho).

Комплаентность	Суммарный показатель шкалы IADL					
	В общей выборке исследования		В основной группе		В группе сравнения	
	г	Р	г	Р	г	Р
Общая комплаентность	0,177	0,004	0,069	0,344	0,546**	0,000
Социальная комплаентность	0,131	0,034	-0,056	0,447	0,464**	0,000

Поведенческая комплаентность	0,205	0,001	0,131	0,073	0,597**	0,000
Эмоциональная комплаентность	-0,017	0,783	-0,003	0,966	-0,161	0,171

*r – слабая корреляционная связь

**r – средняя корреляционная связь

Анализ расчетов корреляционных показателей выявил существенные различия во взаимосвязи фактора «комплаенс» и уровня функциональной активности пациентов между основной группой и группой сравнения. Не обнаружено значимых взаимосвязей между данными показателями в основной группе. В группе сравнения выявлены средней силы прямые корреляционные связи между баллом общей комплаентности и уровнем инструментальной деятельности больного в повседневной жизни, показателем социальной комплаентности и суммарным баллом по шкале IADL, показателем поведенческой комплаентности и результирующим баллом шкалы инструментальной активности. Коэффициент достоверности в этих случаях составил $p < 0,001$.

Функциональная активность пациентов в настоящем исследовании оценивалась не только посредством измерения их инструментальной активности, произведена попытка оценить субъектную активность участников исследования посредством измерения параметров медикаментозного комплаенса, поскольку в концептуальном плане в рамках настоящего исследования, медикаментозный комплаенс понимался как «некое количественно исчисляемое и поведенчески реализованное отражение лечебного взаимодействия, преломленное через призму индивидуально-личностных особенностей пациента, отражающее меру готовности пациента следовать терапевтическим рекомендациям» [158]. Корреляционный анализ взаимосвязей фактора «комплаенс» и отрицательной динамики когнитивного расстройства представлен в таблице 43.

Таблица 43.

Корреляционные связи между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и показателями комплаентности пациентов (Spearman`s Correlation Coefficient- r).

Показатель	Выборка исследования (основная группа + группа сравнения)	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа		Группа сравнения	
				Амнест. Тип	Неамн. Тип	Амнест. Тип	Неамн. Тип
Общая комплаентность	-0,474/ 0,000*	-0,344/ 0,000*	-0,626/ 0,000*	-0,321/ 0,060	-0,533/ 0,000*	-0,172/ 0,482	-0,821/ 0,000*
Социальная комплаентность	-0,474/ 0,000*	-0,288/ 0,000*	-0,644/ 0,000*	-0,248/ 0,152	-0,531/ 0,000*	-0,144/ 0,557	-0,783/ 0,000*
Поведенческая комплаентность	-0,500/ 0,000*	-0,415/ 0,000*	-0,599/ 0,000*	-0,200/ 0,250	-0,491/ 0,000*	-0,205/ 0,399	-0,814/ 0,000*
Эмоциональная комплаентность	-0,030/ 0,661	-0,081/ 0,310	-0,025/ 0,850	-0,230/ 0,183	-0,198/ 0,026*	-0,245/ 0,311	-0,188/ 0,234

* $p < 0,05$

В совокупной выборке исследования, в выборках основной группы и группы сравнения обнаружены статистически значимые корреляционные связи между отрицательной когнитивной динамикой и общей комплаентностью, социальной и поведенческой комплаентностью ($p < 0,05$). Отсутствуют статистические связи в амнестических подгруппах обеих групп. В неамнестических подгруппах основной и группы сравнения расчет коэффициента корреляции Спирмена выявил статистически значимые корреляционные связи между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и низкими показателями общей, социальной, поведенческой комплаентностями в обеих группах и эмоциональной комплаентностью в основной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов обеих групп исследования с различной степенью приверженности терапии имеются достоверные различия в выраженности когнитивного дефекта. Интенсивность отрицательной динамики когнитивных показателей более выражена у пациентов с низкой комплаентностью. Статистически подтверждено, что при снижении общей, социальной, поведенческой и эмоциональной комплаентности нарастает выраженность

психопатологических расстройств: ажитации/агрессии, снижения настроения/дисфории, раздражительности/неустойчивости настроения. Нарастание апатии коррелирует с низкой общей, социальной и эмоциональной комплаентностями. Интенсивность тревоги коррелирует с низкой поведенческой и эмоциональной комплаентностью. Статистически значимые корреляционные связи обнаружены между психотическими симптомами (бредом и галлюцинациями) и малой поведенческой комплаентностью ($p < 0,001$). Выявлено, что взаимосвязь факторов комплаентность и функциональная активность отличаются в основной группе и группе сравнения. Связи комплаенса и уровня функциональной активности не выявлено в основной группе, тогда как в группе сравнения статистически значимые связи определены между уровнем общей, социальной и поведенческой комплаентностями и сохранностью способности к инструментальной деятельности ($p < 0,001$).

5.4. Терапевтические аспекты мягкого когнитивного расстройства

Одним из наиболее актуальных аспектов проблемы мягкого когнитивного снижения является риск его конверсии в деменцию [21, 180, 361], что детерминирует поиск способов снижения этого риска. Применение регрессионного анализа позволило исследовать влияние нескольких независимых переменных (нейропсихологический тип МСІ, наличие/отсутствие психопатологических симптомов, комплаенс) на зависимую переменную (тип динамики МСІ). Выбор метода порядковой регрессии обусловлен порядковой шкалой измерения отклика (зависимой переменной) - динамики течения МСІ и факторным характером всех трех выбранных предикторов (независимых переменных). Регрессионный анализ позволяет определить вид связи между переменными, и дает возможность прогнозирования значения одной переменной (зависимой) учитывая значения одной или нескольких других (независимых) переменных. Расчет оценки влияния факторов (группа 1,0 – основная, группа 2,0 – группа сравнения; диагноз – тип синдрома МСІ (амнестический, неамнестический) и эксОком – экстенсивный

показатель общей комплаентности) на тип течения МСИ (тип динамики) представлен в таблице 44.

Таблица 44.

Расчет влияния факторов на тип динамики синдрома МСИ (регрессионный анализ).

		Parameter Estimates					95% Confidence Interval	
		Estimate	Std. Error	Wald	df	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Threshold	[группа_динамика = 1,00]	-6,233	1,161	28,829	1	,000	-8,509	-3,958
	[группа_динамика = 2,00]	-3,969	1,120	12,550	1	,000	-6,165	-1,773
Location	[группа=1,0]	-2,068	,348	35,294	1	,000	-2,751	-1,386
	[группа=2,0]	0 ^a	.	.	0	.	.	.
	[диагноз=1,0]	-2,195	,362	36,700	1	,000	-2,905	-1,485
	[диагноз=2,0]	0 ^a	.	.	0	.	.	.
	[эксОком=1,0]	-3,772	1,103	11,692	1	,001	-5,934	-1,610
	[эксОком=2,0]	-2,477	1,100	5,068	1	,024	-4,634	-,321
	[эксОком=3,0]	0 ^a	.	.	0	.	.	.

Link function: Logit.

a. This parameter is set to zero because it is redundant.

В таблице 44 указано, что каждой категории факторов сопоставлена оценка параметра регрессии - оценка положения (Location), что дает возможность толковать влияние факторов и определяет степень этого влияния. Совокупность факторов: группа (основная/сравнения, то есть наличие или отсутствие психопатологических симптомов), диагноз (амнестический/неамнестический тип синдрома МСИ), суммарный показатель комплаенса, оказывает значимое влияние на зависимую переменную – тип течения синдрома МСИ ($p < 0,05$). Отрицательные оценки положения (Location) (все три фактора для своих категорий имеют отрицательные оценки (Таб. 44)). Это указывает на действие в сторону низших категорий зависимой переменной, то есть совокупный показатель: принадлежность к основной группе, т.е. наличие психопатологических симптомов, амнестический тип синдрома МСИ и средний или низкий уровень комплаентности увеличивает вероятность попадания в «крайне неблагоприятную динамику». Это полностью соответствует результатам предварительного корреляционного анализа (Таб.40, 43). Математическое значение оценок параметров регрессии позволяет на их

основе вычислить вероятности категорий зависимой переменной тип течения синдрома МСІ для сочетания категорий независимых переменных: наличие/отсутствие психопатологических симптомов, амнестический/неамнестический тип МСІ, показатель общей комплаентности (Таб.45).

Таблица 45.

Влияние сочетанного фактора (наличие/отсутствие психопатологич.симптома, амнестич./неамнестич. тип МСІ, медикаментозный комплаенс) на тип течения МСІ (результаты регрессионного анализа).

Сочетание категорий независимых переменных			Вероятность категории зависимой переменной		
Наличие/отсутствие психопатолог.с-мов	Амнестич./Неамнестич . тип МСІ	Показатель общей комплаентности	1	2	3
1	2	3	0,02	0,11	0,87
2	1	3	0,02	0,13	0,85
2	2	1	0,08	0,37	0,55
2	2	2	0,02	0,16	0,82
1	1	3	0,12	0,45	0,43
1	2	1	0,40	0,46	0,13
1	2	2	0,16	0,48	0,36
2	1	1	0,43	0,45	0,12
2	1	2	0,17	0,50	0,33
1	1	1	0,86	0,12	0,02
1	1	2	0,62	0,32	0,06

Анализ таблицы 45 показывает, что наличие отдельно только одной неблагоприятной категорий: психопатологических симптомов или амнестического типа синдрома МСІ увеличивают вероятность неблагоприятного исхода – формирование «крайне неблагоприятного типа» МСІ или «умеренно-неблагоприятного типа» незначительно (13% и 15% соответственно), в случае сочетания выше названных двух факторов со средним уровнем комплаентности вероятность крайне неблагоприятного течения составляет 18%, при сочетании с низкой комплаентностью вероятность крайне неблагоприятного течения МСІ

составляет 86%. Схема (Приложение В) иллюстрирует данные расчеты и представляет алгоритм определения типа течения синдрома МСІ:

1. Выявление когнитивного снижения (жалобы пациента, их объективизация);
2. Определение степени тяжести когнитивного снижения (суммарный балл по итогам заполнения когнитивных шкал);
3. Определение нейропсихологического типа синдрома МСІ (шкала МоСа или нейропсихологическое исследование);
4. Выявление психопатологических симптомов (клинико-психопатологически или заполнение опросника NPI);
5. Определение уровня медикаментозного комплаенса (опросник «Уровень комплаенса» или шкала Мориски – Грина (как скрининг определения медикаментозного комплаенса) [334].

Настоящий алгоритм выявления типа течения МСІ и коррекция потенциально управляемых компонентов выше указанного комбинированного фактора апробированы в рамках реализации программы помощи пожилым гражданам «Здоровое долголетие» министерства здравоохранения Свердловской области, основной целью которой является раннее распознавание когнитивных расстройств и профилактика деменции у граждан пожилого возраста. Поскольку пациенты с мягким когнитивным расстройством в подавляющем большинстве случаев наблюдаются в общемедицинском звене, в процесс взаимодействия с пациентами вовлечены врачи интернисты, обученные скринингу выявления когнитивных жалоб. Пациенты с жалобами на когнитивное снижение согласно маршрутизации, определенной выше указанной программой, направлялись для дальнейшей диагностики и коррекции в областной кабинет специализированной геронтопсихиатрической помощи. Гериатрический психиатр диагностировал когнитивное расстройство, определял его тип, корректировал психопатологические симптомы при их выявлении. Одним из самостоятельных направлений программы явилось внедрение и апробация метода комплаенс-терапии в условиях гериатрического психиатрического приема.

Апробация разработанной методики проведена с января 2019 года по январь 2020 года, в ней участвовали пациенты пожилого возраста у которых выявили синдром МСІ. Демографические данные приведены в таблице 46.

Таблица 46.

Пол и возраст участников апробации
(Pearson's Chi-Square).

Группа апробации	Пол				Медиана возраста (перцентиль) (годы)
	Мужчины		женщины		
	Абс.	%	Абс.	%	
n = 55	9	16,4	46	83,6	64,0 (58,50÷76,20)

Образовательный уровень: высшее образование 23 человека (41,8%), среднее и средне-специальное – 32 человека (58,2%). Амнестический тип МСІ выявлен у 17 человек (30,9%), медиана итогового балла по шкале MMSE 26,000(25,500÷27,000). Неамнестический тип МСІ выявлен у 38 человек (69,1%), медиана итогового балла по шкале MMSE составила 26,000(26,000÷27,000). В апробацию комплексной терапии включены пациенты с психопатологической симптоматикой: у 24 пациентов (43,6%) выявлены тревога (17 человек), у 27 человек - устойчиво сниженное настроение (49,1%), у 4 –х пациентов - ипохондрический бред (7,3%). Пациентами заполнялась краткая шкала комплаентности Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4):

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛС?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Каждый утвердительный ответ «Да» оценивался в 0 баллов, ответ "Нет" оценивался в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла – комплаентны (привержены терапии и рекомендациям), больные, набравшие 2 балла и менее, расценивались как неприверженные, больные, набравшие 3 балла - недостаточно приверженные.

Распределение пациентов по нейропсихологическим типам МСІ и по уровню комплаенса представлено на схеме (Приложение Г). Из 17 пациентов с амнестическим типом МСІ 4 человека оказались комплаентны (23,5%), трое – недостаточно комплаентны (17,6%), 10 человек – низко комплаентны (58,8%). Из 38 пациентов с неамнестическим типом МСІ комплаентны – 8 человек (21,0%), недостаточно привержены терапии 15 человек (39,5%), низкий комплаенс выявлен у 15 человек (39,5%). Всем пациентам назначалась психотропная терапия в соответствии с психопатологической симптоматикой. Антидепрессанты в режиме монотерапии назначались 41 пациенту: тразодон – 4 чел. (средняя суточная доза 137,5 мг), флувоксамин – 11 чел. (средняя суточная доза - 150 мг), агомелатин – 8 чел. (средняя суточная доза – 43,75 мг), пароксетин – 6 чел. (средняя суточная доза – 33,3 мг), циталопрам – 12 чел. (средняя суточная доза 10 мг). Антипсихотики назначались в режиме монотерапии назначались 2 пациентам: 1 человек алимемазин 15 мг в сутки, 1 человек кветиапин 250 мг в сутки. Сочетанная терапия, включающая антидепрессант и антипсихотик назначалась 12 пациентам. Комбинированное применение психофармакотерапии и комплаенс-терапии применялось у 8 пациентов с амнестическим типом МСІ и у 17 пациентов с неамнестическим типом МСІ. Основными техниками комплаенс-терапии в отношении лиц пожилого возраста с наличием/отсутствием когнитивных расстройств явились техника побуждающего расспрашивания, активного выслушивания, регулярного использования открытых вопросов, резюмирования, избегания обвинений, доводы «за» и «против» альтернативного образа действий, поощрение и поддержка, а также формирование и подкрепление адаптивных установок и форм поведения, постоянное стимулирование самостоятельного поведения больного, максимально приближающегося к поведению идеального пациента. Неоднократно посещая специализированный геронтопсихиатрический кабинет, пациенты имели возможность 3-5 раз взаимодействовать с медицинским работником, применяющим приемы комплаенс-терапии. Таким образом, воздействию комплексной терапии подверглись 25 пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения.

Повторная оценка уровня комплаенса в среднем через 6-8 месяцев от начала комбинированной терапии выявила, что уровень комплаенса у пациентов, принимающих психофармакотерапевтические средства изменился в 22 % случаев – стал выше. В группе пациентов, принимающих комбинированную терапию (ПФТ + компланс-терапию) повысился в 88,0% случаев. За период наблюдения у 1 пациента с амнестическим типом когнитивного синдрома произошла его трансформация в деменцию – этот пациент принимал монотерапию антидепрессантами. Медиана итогового балла по шкале MMSE у пациентов с амнестическим типом MCI, принимавших ПФТ составила 24,000(24,000÷25,000). Медиана итогового балла по шкале MMSE у пациентов с неамнестическим типом MCI, принимавших ПФТ составила 25,000(24,000÷25,000). У пациентов с амнестическим типом MCI из группы комбинированной терапии ПФТ + комплаенс-терапия медиана итогового балла по шкале MMSE составила 25,000(25,000÷25,500), у пациентов с неамнестическим типом MCI - 26,000(25,000÷26,000). Разница по группам достоверна ($p>0,05$).

Таким образом, совокупный фактор (наличие психопатологической симптоматики, амнестический тип синдрома MCI, низкий медикаментозный комплаенс) оказывает влияние на характер динамики синдрома мягкого когнитивного снижения более значимое, чем изолированные факторы. Включение в схему терапии комбинированное воздействие (ПФТ + комплаенс-терапия) способствует сохранению благоприятной динамики синдрома MCI.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лица пожилого возраста оказываются уязвимыми в отношении ряда заболеваний, одно из лидирующих мест, среди которых, занимают когнитивные расстройства, зачастую не достигающие степени деменции, но имеющие неблагоприятный прогноз в отношении конверсии в тяжелое когнитивное расстройство. В силу высокой распространенности среди пожилого населения мягкого когнитивного снижения перед исследователями стоит задача уменьшить вероятность неблагоприятных исходов данного когнитивного расстройства, что актуализирует исследование структуры данного состояния, взаимосвязей между его компонентами, факторы, влияющие на его течение. Согласно современным воззрениям, когнитивное расстройство является клиническим континуумом с выделением додементных стадий, одна из которых представлена мягким когнитивным снижением (Mild Cognitive Impairment, MCI).

Обзор литературных данных показал, что, несмотря на интенсивный интерес к проблеме додементных расстройств, в настоящее время отсутствует терминологическое единство в обозначении этих состояний, противоречивы мнения исследователей в отношении его структуры, особенно факультативных синдромальных компонентов, нет единого терапевтического подхода к ведению больных. По литературным данным, структура синдрома мягкого когнитивного снижения повторяет синдромальное строение деменции, включая некогнитивный компонент. Но вопрос о природе патогенетической связи когнитивных нарушений с психопатологическими расстройствами остается открытым, хотя исследования указывают на высокую распространенность этих симптомов у лиц с додементными когнитивными расстройствами. Некоторые авторы относят психопатологические нарушения к коморбидным расстройствам, ассоциированным с самостоятельными заболеваниями, совпадающими по времени с когнитивным снижением. По мнению большинства ученых, значение психопатологических расстройств у пожилых лиц с когнитивным снижением определяется неблагоприятным прогнозом перехода мягкого когнитивного снижения в деменцию у таких пациентов, но в отношении психотических симптомов мнения противоречивы, подтверждением чего является концепция поздних функциональных психозов. В научной литературе указывается

на тесную коморбидную связь некогнитивных симптомов с некоторыми соматическими заболеваниями. Контроль соматического здоровья пожилых людей, по мнению ряда авторов, может задержать или остановить прогрессирование когнитивного снижения, т.е. терапевтическая коррекция соматических заболеваний является важной медицинской задачей, направленной на протекцию познавательных функций. По мнению ряда авторов, отдельные когнитивные и психопатологические симптомы по-разному влияют на формирование медикаментозного комплаенса. Таким образом, актуальность проблемы мягкого когнитивного снижения с психопатологическими симптомами у пожилых лиц определяется высокой распространенностью мягкого когнитивного расстройства в данной возрастной категории пациентов, недостаточной проработанностью проблемы связи прогноза течения когнитивного расстройства с особенностями его синдромальной структуры, связи с медикаментозным комплаенсом. Недостаточно данных о влиянии медикаментозного комплаенса на течение когнитивного расстройства, о возможности прогнозирования риска некомплаентности, ее ранней превенции и коррекции в рамках комплексной терапии.

Основная цель настоящего исследования - на основе сравнительного анализа формирования и развития у лиц пожилого возраста разных вариантов клинико-психопатологической картины синдрома мягкого когнитивного снижения, сочетающегося с психопатологическими симптомами, разработать алгоритмы диагностики выделенных клинических типов синдрома и психосоциальной коррекции медикаментозного комплаенса.

В исследовании применены клинический, клинико-психопатологический, нейропсихологический, психометрический, статистический методы. Пациенты для включения в исследования отбирались методом простого бесповторного отбора.

В исследовании приняло участие 264 пациента геронтопсихиатрического кабинета «Свердловской областной клинической психиатрической больницы», поликлинического приема больниц г.Екатеринбурга в возрасте 60 – 75 лет. Основным критерием для включения пациента в основную группу являлись

пожилой возраст, клинически подтвержденный диагноз «Мягкое когнитивное снижение», наличие психопатологических симптомов, стабильное соматическое и неврологическое состояние не менее 0,5 месяца, иные психические расстройства помимо когнитивных в анамнезе. Основную группу составили 189 пациентов с мягким когнитивным снижением с психопатологическими симптомами, группа сравнения представлена 75 пациентами с синдромом мягкого когнитивного расстройства без психопатологических симптомов. Катамнестически через 12 месяцев оценивалось состояние 239 участников исследования, через 24 месяца - 217 участников исследования.

Клинические проявления и особенности течения психических расстройств оценивались соответственно разделам МКБ-10, диагноз «Мягкое когнитивное снижение» в соответствии с операциональными критериями МСІ.

Основным инструментом данного исследования явилась «Карта стандартизированного описания лица с когнитивным расстройством» (далее «Карта...»), разработанная в соответствии с задачами настоящего исследования. «Карта стандартизированного описания лица с когнитивным расстройством» содержит основные социально – демографические сведения о пациенте, отражает структуру и динамику когнитивных и психопатологических расстройств, медикаментозного комплаенса. Проведены статистическая обработка результатов исследования, сравнительный, корреляционный, регрессионный анализы. Расчет статистических данных по полученным результатам осуществлялся с помощью статистической компьютерной программы Statistica 7 for Windows. Количественные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Группы участников исследования были сопоставимы по социально-демографическим показателям (возраст, пол, уровень образования, социальный статус при включении в исследование). Патологические личностные особенности, соотносимые с критериями рубрики F60 «Специфические расстройства личности» выявлены у 19,6% представителей основной группы и у 14,7% группы сравнения. Преморбидные особенности личности сопоставимы в группах исследования ($p > 0,05$). У лиц с психопатологическими симптомами чаще, чем среди лиц с мягким

когнитивным снижением без психопатологических расстройств в семейном анамнезе встречались случаи психической патологии (деменции, психотические и аффективные расстройства, алкоголизм) ($p=0,047$). Группы исследования сопоставимы по частоте встречаемости соматической патологии и сосудистой неврологической патологии, по возрасту начала когнитивного снижения, по темпу дебюта когнитивного расстройства ($p>0,05$). Продолжительность когнитивного снижения у пациентов с психопатологическими расстройствами достоверно меньше (менее года - 12,2%, 1-2 года - 66,1%), чем в группе сравнения (менее года – 6,8%, 1-2 года - 41,9%, 3-5 лет - 54,1%) ($p=0,000$).

Изучение внутрисиндромальных связей между когнитивными и психопатологическими симптомами, показателями инструментальной повседневной активности, исследование динамики мягкого когнитивного снижения, параметров комплаентности проводилось в группах исследования с учетом нейропсихологического типа синдрома мягкого когнитивного расстройства, в основной группе 44 пациента с амнестическим типом, с неамнестическим типом – 145 человек, в группе сравнения 24 и 51 пациента соответственно. Распределение пациентов по нейропсихологическим подтипам в группах исследования сопоставимо $p>0,05$.

Мягкое когнитивное снижение амнестического типа включает нарушения эпизодической памяти «гиппокампального» типа (нарушение воспроизведения, не корректируемое приемами опосредованного запоминания, нарушение узнавания, посторонние включения), зрительно-пространственных функций; при неамнестическом типе синдрома мягкого когнитивного расстройства патологически изменены оказываются регуляторные и нейродинамические функции, дезавтоматизация деятельности, снижение контроля, программирования, необходимость речевой регуляции извне. Анализ результатов когнитивных проб пациентов с амнестическим типом МСІ не выявил статистически значимых различий между представителями основной группы и группы сравнения. По результатам когнитивных проб у лиц с неамнестическим типом МСІ с психопатологическими симптомами и без них отсутствует статистически значимая

разница в результатах субтестов кратковременной памяти и непосредственного воспроизведения, отставленного воспроизведения вербальной информации, исполнительских функций, показателей внимания, концентрации и рабочей памяти, речевых функций, абстрактного мышления, ориентировки во времени и месте пребывания ($p > 0,05$). Применение опросника NPI показало, что долевое распределение некогнитивных симптомов в основной группе показывает, что наиболее часто встречаемыми оказались расстройства сна и поведения в ночное время (50,3%), тревога (47,1%), депрессия/дисфория (40,7%). Самым редко встречаемым симптомом оказались расстройства восприятия (6,3%). Болезненные идеи выявлены в 36,0%, агитация и агрессия наблюдались у 25,4% пациентов, апатия у 27,5% человек, раздражительность, неустойчивость настроения у 31,7%, расстройство аппетита и пищевого поведения у 36,0%. Некогнитивные психопатологические симптомы, включенные в синдромальную структуру умеренного когнитивного расстройства как дополнительные компоненты гетерогенны, неоднородны по феноменологическим проявлениям, у ряда пациентов одновременно встречается несколько психопатологических симптомов, симптомы взаимодействуют между собой, отражая динамику того или иного психопатологического синдрома: психотического, аффективного, т.е. выделены психопатологические варианты синдрома мягкого когнитивного снижения у пациентов основной группы: аффективный (99 чел.), психотический (73 чел.), поведенческий (8 чел.) и возбуждения (7 чел.). Психопатологические варианты синдрома мягкого когнитивного снижения различаются по структуре когнитивного поражения. Наиболее низкие суммарные показатели когнитивных шкал в аффективной подгруппе, у них наиболее грубые нарушения внимания и оперативной памяти, отставленное воспроизведение вербального ряда, низкие показатели речевых функций ($p < 0,05$). В психотической подгруппе наиболее значимый дефицит пространственно-зрительных функций в сравнении с другими подгруппами, низкие показатели речевых функций, отставленное воспроизведение вербального ряда ($p < 0,05$). В поведенческой подгруппе наиболее снижена в сравнении с другими подгруппами способность к абстрагированию, внимание и

параметры оперативной памяти ($p < 0,05$). В подгруппе возбуждения значительно снижено отставленное воспроизведение вербального ряда, параметры внимания и оперативной памяти ($p < 0,05$). Выявлена неоднородность и статистически значимые различия по выполнению отдельных когнитивных проб между представителями аффективной, психотической, поведенческой, возбуждения подгрупп, так и различия с группой сравнения.

Повторная обследовано через 12 месяцев 169 человек основной группы (36 чел. – амнестический тип, 133 чел. – неамнестический тип) и 70 пациентов группы сравнения (23 чел. – амнестический тип, 47 чел. – неамнестический тип). В повторной оценке через 24 месяца участвовали 157 пациентов основной группы (33 чел. – амнестический тип, 124 чел. – неамнестический тип) и 60 пациентов группы сравнения (21 чел. – амнестический тип, 39 чел. – неамнестический тип). Постепенное статистически значимое снижение когнитивных функций наблюдалось в обеих группах исследования ($p < 0,05$). Сравнение результатов повторного заполнения шкалы MoCa через 12 месяцев выявило статистически значимые различия между группами исследования. Пациенты с некогнитивными психопатологическими симптомами хуже справлялись с заданиями на оценку речевых функций, чаще бывали дезориентированы в текущем времени ($p < 0,05$), объем отставленного воспроизведения у них ниже аналогичных показателей в группе сравнения. Оценка выполнения субтестов шкалы MoCa через два года от первоначального обследования выявило больше различий между группами исследования, чем первоначальная и через год. Исполнительские функции ($p < 0,05$), внимание и оперативная память, абстрактное мышление ($p < 0,05$), ориентировка во времени и пространстве ($p < 0,05$), оказались значимо снижены у представителей основной группы, чем у пациентов из группы сравнения. Статистически значимое снижение суммарных показателей когнитивных шкал MMSE и MoCa при повторных оценках через 12 и 24 месяца выявлено при амнестическом и неамнестическом типах когнитивного расстройства MCI в обеих группах исследования ($p < 0,05$). Интенсивность и объем когнитивного ухудшения у пациентов основной группы при амнестическом и неамнестическом типах MCI

значимо выше аналогичных показателей в соответствующих нейропсихологических подгруппах группы сравнения.

В основной группе интенсивность снижения когнитивных показателей более высокая у пациентов с амнестическим типом МСІ, чем у лиц с неамнестическим типом МСІ ($p < 0,05$). В группе сравнения статистически значимых различий в прогрессивности амнестического и неамнестического типов не выявлено. Пациенты основной группы с амнестическим типом МСІ опережали по снижению ряда показателей (отсроченное воспроизведение ($p = 0,025$), пространственно-зрительные функции ($p = 0,001$), внимание ($p = 0,000$), речь ($p = 0,024$), ориентировку во времени ($p = 0,034$)) представителей группы сравнения через 1 и 2 года наблюдения ($p < 0,05$). Пациенты основной группы с неамнестическим типом МСІ в двух-летней динамике наблюдения достоверно чаще имеют затруднения при выполнении заданий на оценку исполнительских ($p = 0,050$), пространственно-зрительных ($p = 0,023$) и речевых функций ($p = 0,000$), абстрагирования ($p = 0,000$), чем лица из группы сравнения ($p < 0,05$).

Наибольшей отрицательной динамике в основной группе исследование вне зависимости от принадлежности к нейропсихологическому типу подверглись функции отсроченного воспроизведения зрительно-оптические, речевые, исполнительские.

При повторной оценке через 1 год от начала исследования психопатологические симптомы отсутствовали у 38 пациентов основной группы (22,5%), при оценке через 2 года некогнитивные симптомы отсутствовали у 32 пациентов (20,4%). При повторной оценке через 12 месяцев достоверно снизилась встречаемость бредовых идей, агрессивного поведения, случаев сниженного настроения, тревоги, нарушений сна ($p < 0,05$). Апатия, неустойчивое настроение, нарушение аппетита и пищевого поведения выявлялись в основной группе с частотой сопоставимой исходной оценке. К моменту повторной оценки через 12 месяцев выявлено статистически значимое снижение по итоговому баллу шкалы Гамильтона для оценки тревоги и для оценки депрессии у пациентов основной группы исследования в сравнении с исходной ($p = 0,000$).

Повторная сравнительная оценка состояния когнитивных функций в психопатологических подгруппах основной группы исследования и группы сравнения показала неоднородность уровня когнитивного функционирования. В аффективной подгруппе основной группы суммарные показатели когнитивных шкал достоверно ниже, чем в группе сравнения и в подгруппе возбуждения и поведенческой ($p < 0,05$). Отставленное воспроизведение вербального ряда достоверно ниже у пациентов аффективной, психотической подгрупп и подгруппы возбуждения, чем у пациентов поведенческой подгруппы и группы сравнения ($p < 0,05$). Дефицит пространственно-зрительных функций статистически значим в психотической подгруппе в сравнении с иными подгруппами основной группы и группой сравнения. Более грубые нарушения исполнительских функций у представителей аффективной подгруппы ($p < 0,05$). Нарушения внимания, ассоциированной с ним оперативной памяти выражены ярче у пациентов аффективной, поведенческой подгрупп и подгруппы возбуждения ($p < 0,05$). Низкие показатели речевых функций в аффективной и психотических подгруппах ($p < 0,05$). Статистически более значимая недостаточность абстрагирования в поведенческой подгруппе ($p < 0,05$).

У пациентов аффективной и психотической подгрупп общее когнитивное снижение наиболее выражено в сравнении с другими психопатологическими подгруппами ($p < 0,05$). тип некогнитивного компонента синдрома МСІ влияет на динамику отдельных когнитивных функций, обеспечивая индивидуальность «сценария» когнитивного снижения, как по когнитивному профилю, так и по темпу изменения той или иной когнитивной функции.

Выявлено статистически значимое снижение суммарных показателей функциональной инструментальной повседневной активности в группе лиц с психопатологическими нарушениями, чем в группе сравнения как при исходной, так и при повторных оценках ($p < 0,005$). Параметры функциональной активности достоверно ниже у представителей амнестического и неамнестического типов синдрома мягкого когнитивного снижения основной группы, чем группы сравнения ($p < 0,05$). Пациенты с аффективной, психотической симптоматикой

достоверно хуже справлялись с повседневной деятельностью, чем пациенты группы сравнения. Статистически значимое ухудшение способности к инструментальной деятельности выявлено по всем группам исследования, с опережающей отрицательной динамикой в аффективной подгруппе ($p < 0,05$).

За одно – и двухлетний периоды наблюдения у большего числа больных основной группы синдром умеренного когнитивного расстройства трансформировался в деменцию (за 12 мес. – 32,5% в основной группе и 18,6 % в группе сравнения; за 24 месяца – 69,3% в основной группе и 29,3% в группе сравнения) ($p = 0,037$). У 16,6% пациентов основной группы и у 63,3% пациентов группы сравнения за 2-х летний период наблюдения когнитивный статус не изменился.

Тип течения мягкого когнитивного снижения с конверсией в деменцию через 12 месяцев условно назван «грубопрогредиентным» течением, через 24 месяца – «среднепрогредиентным» течением, сохранение додементной выраженности когнитивного расстройства за период наблюдения в данном исследовании обозначено «благоприятным» типом течения. Данные типы течения выделены условно, для удобства описания динамики когнитивного расстройства в рамках настоящей работы.

Частота встречаемости случаев благоприятного течения достоверно ниже как в целом в основной группе, так и в ее амнестической и неамнестической подгруппах ($p = 0,000$). Трансформация в деменцию в течение 1 года наблюдения достоверно чаще встречалась в амнестической подгруппе, чем в неамнестической подгруппе основной группы ($p < 0,05$). В подгруппах группы сравнения достоверных отличий в типах течения когнитивного расстройства не выявлено. Темп когнитивного снижения неравномерен в подгруппах исследования. У пациентов из аффективной подгруппы 2-х летний прирост новых случаев деменции оказался равномерным высоким. У пациентов с психотической симптоматикой показатели первого года, сопоставимые с группой сравнения, резко возросли к концу второго года наблюдения, аналогичный сценарий наблюдался в группе сравнения, но с меньшими темпами прироста новых случаев деменции. Наиболее худшие

показатели по отрицательной когнитивной динамике (в сопоставлении с группой сравнения) выявлены в аффективной подгруппе ($p < 0,05$).

Сопоставление показателей динамики амнестического и неамнестического когнитивного расстройства в психопатологических подгруппах позволило выявить, что при амнестическом типе МСИ грубопрогредиентное течение наблюдалось у 83,3% пациентов из аффективной подгруппы, у 46,7% пациентов психотической подгруппы. Трансформация в деменцию за 2 года наблюдения при амнестическом типе МСИ выявлена в 26,7% случаев в психотической подгруппе. Благоприятное течение при амнестическом типе МСИ обнаружено в 16,7% случаев в аффективной подгруппе, в 26,7% случаев в психотической подгруппе. При неамнестическом типе МСИ трансформация в деменцию в течение 1 года выявлена в 25,3% в аффективной подгруппе, в 5,2% случаях в психотической подгруппе. Трансформация в деменцию за 2 года наблюдения - в 52,0% случаев в аффективной подгруппе, в 55,2% у пациентов из психотической подгруппы. Благоприятное течение выявлено у 22,7% пациентов аффективной подгруппы, у 39,6% человек из психотической подгруппы. В группе сравнения при амнестическом типе МСИ трансформация в деменцию в течение 1 года наблюдения отмечена в 17,4% случаев и в 19,1% случаях при неамнестическом типе МСИ (19,1%). Трансформация в деменцию за 2 года наблюдения при амнестическом типе МСИ – в 17,4% случаев, в 10,5% случаях при неамнестическом типе МСИ. Благоприятная динамика – в 65,2% случаев при амнестическом типе МСИ, в 70,2% случаев при неамнестическом типе МСИ.

Выявлены статистические связи между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и параметрами отставленной репродукции, снижением зрительно-пространственных, исполнительских, речевых функций, ухудшением концентрации внимания ($p < 0,05$). Сравнительный анализ типов течения, проводимый между психопатологическими подгруппами, демонстрирует наиболее быструю неблагоприятную динамику у лиц с аффективной патологией, но ко второму году наблюдения увеличивается скорость ухудшения у лиц с психотической симптоматикой. У пациентов группы сравнения как при

амнестическом типе МСИ, так и при неамнестическом типе благоприятное течение встречается достоверно чаще, чем при любом психопатологическом типе основной группы ($p < 0,05$)

У пациентов с амнестическим типом МСИ его отрицательная динамика имеет корреляционную связь средней силы с симптомами: бред, нарушение сна и ночного поведения. При неамнестическом типе МСИ определены корреляционные связи средней силы между отрицательной динамикой и симптомами тревоги, ажитации, депрессии; слабые корреляционные связи (но статистически значимые) – между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и галлюцинациями, нарушениями аппетита и пищевого поведения. В выборке группы сравнения обнаружены статистически значимые связи между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и показателями комплаентности (прием лекарственных средств) ($p < 0,05$). В неамнестических подгруппах выявлены достоверные статистические связи между отрицательной динамикой и параметром «прием лекарственных средств» ($p < 0,05$).

С помощью опросника «Уровень комплаентности» (Р. В. Кадыров, О. Б. Асриян, С. А. Ковальчук, 2014), определялись уровни комплаентности, представленные социальной комплаентностью, эмоциональной, поведенческой комплаентностью. Суммарный балл общего комплаенса в основной группе исследования составил $45,42 \pm 29,7$, в группе сравнения $51,09 \pm 32,3$ балла. В основной группе исследования у половины участников (49,7%) определен низкий суммарный балл общей комплаентности, у менее половины участников по суммарному баллу определялся средний уровень общей комплаентности, лишь у 4,8% участников выявлена высокая комплаентность по отношению к терапевтическим рекомендациям. В группе сравнения иное распределение участников по уровню комплаентности, подавляющее большинство из них имеют средний уровень комплаентности, низкий уровень общей комплаентности выявлен лишь в трети случаев, высокая общая комплаентность – в 12,0%, что значимо чаще, чем в основной группе ($p < 0,05$). В основной группе чаще встречались пациенты с низкими уровнями всех компонентов комплаентности (социальной, поведенческой, эмоциональной)

($p < 0,05$). В группе сравнения частота встречаемости лиц с низким и средним уровнями социальной комплаентности не выявлена, а лиц с высоким уровнем поведенческой комплаентности больше, чем со средней. В амнестических подгруппах встречаемость лиц с низким и средне-выраженным уровнем комплаентности сопоставима. Различия в удельном весе низко-, средне- и выраженной социальной комплаентности в неамнестических подгруппах групп исследований статистически достоверны ($p = 0,0000$). В неамнестической подгруппе основной группы чаще встречалась низкая социальная комплаентность, в неамнестической подгруппе группы сравнения чаще встречались лица со средним уровнем социальной комплаентности. Лиц с высоким уровнем социальной комплаентности в неамнестической подгруппе группы сравнения статистически больше, чем в основной группе ($p < 0,05$).

В аффективной и психотической подгруппах лица с низким уровнем социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентности встречались в подавляющем большинстве случаев ($p < 0,05$). Суммарные показатели по социальной и поведенческой комплаентностям достоверно выше у лиц с благоприятным типом течения когнитивного расстройства ($p < 0,05$).

У пациентов с трансформацией МСІ в деменцию за 1 и 2 года наблюдения достоверно чаще встречается низкий уровень социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентности. У лиц со благоприятным типом течения МСІ достоверно чаще выявлялся высокий уровень поведенческой и эмоциональной комплаентности, средне-выраженный уровень социальной комплаентности. Среди пациентов с низким уровнем социальной, поведенческой, эмоциональной комплаентностей наиболее часто встречались лица с средне- и грубопрогредиентными типами течения МСІ (трансформация в деменции. За 1 и 2 года). Среди пациентов со средне-выраженным уровнем социальной комплаентности наиболее часто встречались пациенты с благоприятным типом течения МСІ. При высоком уровне всех видов комплаентности чаще встречаются лица с благоприятным типом МСІ.

Посредством расчета коэффициента корреляции выявлены средней силы прямые корреляционные связи между выраженностью комплаенса и суммарным баллом MMSE при повторной оценке через 12 месяцев ($r=0,375$, $p=0,000$), MMSE при повторной оценке через 24 месяца ($r=0,433$, $p=0,000$); средней силы прямые корреляционные связи между суммарным баллом по шкале MoCa при повторной оценке через 12 месяцев ($r=0,380$, $p=0,001$), MoCa при повторной оценке через 24 месяца ($r=0,0401$, $p=0,000$). Анализ состояния когнитивных функций у пациентов основной группы выявил, что к концу второго года исследования пациенты с высоким медикаментозным комплаенсом показывают более высокие показатели по когнитивным шкалам, нежели участники той же группы с низким и средне-выраженным комплаенсом ($p<0,05$). В группе сравнения отрицательная динамика когнитивных показателей более очевидная у пациентов с низким уровнем комплаенса, чем у больных со средне-выраженным и высоким комплаенсами.

Анализ состояния когнитивных функций у пациентов основной группы выявил, что к концу второго года исследования пациенты с высоким комплаенсом показывают более высокие показатели по когнитивным шкалам, нежели участники той же группы с низким и средне-выраженным комплаенсом ($p<0,05$). Выявлены средней силы обратные корреляционные связи между уровнем общей комплаентности и следующими психопатологическими симптомами: ажитацией/агрессией ($r=-0,331$), снижением настроения/дисфорией ($r=-0,512$), апатией ($r=-0,290$), раздражительностью/неустойчивостью настроения ($r=-0,347$). Средней силы обратные корреляционные связи выявлены между социальной комплаентностью и рядом некогнитивных симптомов: ажитацией/агрессией ($r=-0,229$), снижением настроения/дисфорией ($r=-0,381$), тревогой ($r=0,265$), раздражительностью/неустойчивостью настроения ($r=-0,423$); между поведенческой комплаентностью и ажитацией/агрессией ($r=-0,589$), снижением настроения/дисфорией ($r=-0,227$), раздражительностью/неустойчивостью настроения ($r=-0,287$); между эмоциональной комплаентностью и ажитацией/агрессией ($r=-0,468$), снижением настроения/дисфорией ($r=-0,553$), апатией ($r=-0,395$), раздражительностью/неустойчивостью настроения ($r=-0,467$).

Слабой силы обратные корреляционные связи обнаружены между апатией и социальной комплаентностью ($r=-0,191$); тревогой и поведенческой комплаентностью ($r=-0,166$). Слабой силы прямые корреляционные связи между поведенческой комплаентностью и бредовыми идеями ($r=0,151$), и галлюцинациями ($r=0,145$); тревогой и эмоциональной комплаентностью ($r=0,179$). Коэффициент достоверности во всех случаях составил $p<0,001$. Анализ расчетов корреляционных показателей выявил существенные различия во взаимосвязи фактора «комплаенс» и уровня функциональной активности пациентов между основной группой и группой сравнения. Не обнаружено значимых взаимосвязей между данными показателями в основной группе. В группе сравнения выявлены средней силы прямые корреляционные связи между баллом общей комплаентности и уровнем инструментальной деятельности больного в повседневной жизни, показателем социальной комплаентности и суммарным баллом по шкале IADL, показателем поведенческой комплаентности и результирующим баллом шкалы инструментальной активности. Коэффициент достоверности в этих случаях составил $p<0,001$.

Таким образом, динамика когнитивного расстройства зависит от особенностей структуры синдрома мягкого когнитивного снижения: от типа его нейropsychологического компонента, от наличия и вида факультативной симптоматики, от качества медикаментозного комплаенса пациентов. Разработанный алгоритм комплексной этапной диагностики и тактики биопсихосоциальной терапии, включает раннее выявление предикторов неблагоприятного течения синдрома мягкого когнитивного снижения, воздействие на управляемые факторы этого риска, что снижает вероятность перехода синдрома МСІ в деменцию.

Практические рекомендации

1. Представленный алгоритм диагностики различных типов течения синдрома мягкого когнитивного снижения у лиц пожилого возраста рекомендуется для широкого применения в психогериатрических учреждениях.

2. В процессе диагностики синдрома мягкого когнитивного снижения рекомендуется учитывать выделенные типы синдрома, отягощенность психопатологическими расстройствами и возможную приверженность к назначаемой персонализированной терапии.

3. С целью выработки и поддержания высокого уровня медикаментозного комплаенса рекомендуется использовать в терапии схему комбинированного воздействия (ПФТ+комплаенс-терапия) способствующего сохранению благоприятной динамики патологического процесса

ВЫВОДЫ

1. Синдром мягкого когнитивного снижения в пожилом возрасте клинически проявляется амнестическим и/или дисрегуляторным (неамнестическим) типами и нарушениями функциональной повседневной активности, а в качестве факультативных компонентов могут выступать психопатологические нарушения: аффективные, психотические, поведенческие.

2. Показатели таких когнитивных функций, как речь, внимание, память, исполнительские функции, оказываются наиболее сниженными ($p < 0,05$) в случаях их сочетания с психопатологическими симптомами, а суммарные показатели когнитивных шкал и исполнительских функций наиболее снижены ($p < 0,05$) при наличии аффективных психопатологических расстройств, параметры памяти, зрительно-пространственных функций - при психотических.

3. Выявленные типы синдрома мягкого когнитивного снижения и присутствующие психопатологические характеристики определяют общую интенсивность когнитивного ухудшения в динамике. При амнестическом типе синдрома быстрее ухудшаются функции отсроченного воспроизведения ($p = 0,002$), зрительно-оптические функции ($p = 0,001$) и снижение инструментальной повседневной активности ($p < 0,05$), при неамнестическом типе с психопатологическими симптомами - показатели исполнительских функций ($p < 0,05$).

4. Аффективный и психотический варианты психопатологических расстройств определяют высокую скорость ($p < 0,05$) общего когнитивного снижения, но присутствие аффективных нарушений ухудшает показатели отсроченного воспроизведения, зрительно-пространственных и речевых функций и инструментальной повседневной активности ($p < 0,05$), а психотические эпизоды - показатели кратковременной памяти, аллопсихической ориентировки и исполнительской функции ($p < 0,05$) при относительно сохранных внимании, оперативной памяти, абстрактного мышления.

5. Выявлен наиболее высокий темп трансформации синдрома мягкого когнитивного снижения в деменцию у лиц с психопатологической симптоматикой ($p = 0,000$), сопровождающей амнестический тип мягкого когнитивного снижения ($p < 0,05$): через 1 год наблюдения у пациентов с психопатологическими расстройствами деменция сформировалась в 32,5% случаев, без психопатологических расстройств - в 18,6%, через 2 года - соответственно в 54,2 и 36,7%. Особое значение имеет аффективная симптоматика, расстройства

восприятия, нарушения аппетита и пищевого поведения ($p < 0,05$), при неамнестическом типе - симптомы тревоги, ажитации, депрессии ($p < 0,05$).

6. Уровень комплаентности в значительной степени связан с динамикой когнитивных показателей, которая оказывается в целом наиболее негативной ($p < 0,01$) при низкой степени приверженности к лечению, особенно среди пациентов с неамнестическим типом мягкого когнитивного снижения при относительном благополучии лиц с амнестическим типом патологии. У лиц с выраженными аффективными симптомами уровень комплаентности наиболее низок ($p < 0,001$), а при отсутствии психопатологических расстройств высокая степень комплаентности прямо коррелирует ($p < 0,001$) с сохранностью способности к инструментальной деятельности.

7. Совокупность таких факторов, как наличие психопатологической симптоматики, амнестический тип синдрома мягкого когнитивного снижения, низкая комплаентность, оказывает более значимое влияние на динамику синдрома мягкого когнитивного снижения, чем изолированные факторы, а включение в предлагаемую схему терапии комбинированного воздействия (ПФТ+комплаенс-терапия) способствует сохранению благоприятной динамики патологического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Аведисова, А. С. Преодоление нонкомплаентности при терапии хронических психических заболеваний / А. С. Аведисова // Фарматека. – 2013. – № S3. – С. 25-30.
- 2 Аведисова, А. С. Проблемы длительной терапии хронических заболеваний: комплаенс – отказ от терапии – мотивация к лечению / А. С. Аведисова // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 48. – С. 64-69.

- 3 Авербух, Е. С. Расстройства психической деятельности в позднем возрасте / Е. С. Авербух // Психиатрический аспект геронтологии и гериатрии. – Ленинград : Изд-во «Медицина» Ленинградское отделение, 1969. – 284 с.
- 4 Актуальные аспекты организации медико-социального сопровождения лиц пожилого и старческого возраста с множественными хроническими заболеваниями / О. В. Галиулина, С. В. Лапик, Е. С. Набойченко [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2019. – Т. 15, № 4(81). – С. 57-58.
- 5 Альперович, В. Д. Социальная геронтология: Пожилые и молодые о старости и старении / В. Д. Альперович. – Ростов-на-Дону : Феникс, 1997, 576 с.
- 6 Апатическая депрессия: морфиметрический анализ / А. С. Аведисова, И. С. Самогаева, Р. В. Лузин [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro2019119051141 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 5. – С. 141-147.
- 7 Банщиков, Ф. Р. Комплаенс в психиатрии: реальность и перспективы / Ф. Р. Банщиков // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2006. – № 4. – С. 8-12.
- 8 Барденштейн, Л. М. Депрессивные расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа / Л. М. Барденштейн, А. М. Мкртумян, А. Г. Крупкин // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 6. – С. 36-39.
- 9 Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований / Н. Г. Незнанов, Г. В. Рукавишников, Е. Д. Касьянов [и др.]. – DOI 10.31363/2313-7053-2020-2-3-15 // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2020. – № 2. – С. 3-15.
- 10 Бовина, И. Б. Стигматизация психически больных людей и борьба с ней: социально-психологическое измерение проблемы / И. Б. Бовина, А. В. Якушенко // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Психология и педагогика. – 2015. – № 2. – С. 14-23.

- 11 В чем заключается нормальное когнитивное старение? / Н. М. Залуцкая, Н. А. Гомзякова, Д. М. Сарайкин [и др.]. – DOI 10.34922/AE.2020.33.6.006 // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 6. – С. 1060-1068.
- 12 Вазагаева, Т. И. Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии / Т. И. Вазагаева, Р. В. Ахапкин, Ю. А. Александровский. – DOI 10.15690/vramn1107 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 1. – С. 20-28.
- 13 Вандыш-Бубко, В. В. Органическое психическое расстройство у лиц с сердечно-сосудистой патологией (возрастной аспект) / В. В. Вандыш-Бубко, Г. В. Тарасова, М. В. Гиленко // Психическое здоровье. – 2014. – Т. 12, № 6(97). – С. 40-43.
- 14 Вандыш-Бубко, В. В. Органическое психическое расстройство, коморбидное с сердечно-сосудистой патологией, в судебной психиатрии / В. В. Вандыш-Бубко, Г. В. Тарасова, М. В. Гиленко // Психическое здоровье. – 2013. – Т. 11, № 3(82). – С. 23-27.
- 15 Влияние апатии на депрессию в позднем возрасте / К. В. Захарова, А. С. Аведисова, И. С. Самотаева [и др.] // Неврологический вестник. – 2018. – Т. 50, № 4. – С. 88-89.
- 16 Влияние церебролизина на эффективность и переносимость последующей холинергической терапии у больных с болезнью Альцгеймера / С. И. Гаврилова, И. В. Колыхалов, Н. Д. Селезнева [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. – Т. 8, № 3. – С. 58-67.
- 17 Возможен ли комплексный анализ данных диагностики ментальных расстройств на ранних стадиях? / Н. М. Залуцкая, А. Эран, Ш. Фрейлихман [и др.]. – DOI 10.31363/2313-7053-2019-1-77-81 // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2019. – № 1. – С. 77-81.
- 18 Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии церебролизином и кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения

- / С. И. Гаврилова, И. В. Колыхалов, Я. Б. Федорова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 1. – С. 62-69.
- 19 Всемирный доклад о старении и здоровье / Всемирная организация здравоохранения. – 2016. – 316 с. – ISBN: 9789244565049. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf?ua=1 (дата обращения: 15.03.2022).
- 20 Гаврилова, С. И. Болезнь Альцгеймера: современное представления о диагностике и терапии / С. И. Гаврилова // Русский медицинский журнал : электронное периодическое издание. – 1997. – № 20. – 17.10.1997. – URL: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Bolezny_Alycgeymera_sovremennoe_predstavleniya_o_diagnostike_i_terapii/#ixzz6VjgQr2AP (дата обращения: 15.03.2022).
- 21 Гаврилова, С. И. Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические аспекты / С. И. Гаврилова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2018. – № 1. – С. 89-98.
- 22 Гаврилова, С. И. Психические расстройства при первичных нейродегенеративных заболеваниях головного мозга / С. И. Гаврилова // Психиатрия : руководство для врачей : в 2-х томах. Т. 2 / под ред. А. С. Тиганова. – Москва : Медицина, 2012. – С. 58-127. – ISBN 978-5-225-10016-2.
- 23 Гаврилова, С. И. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование) / С. И. Гаврилова, Я. Б. Калын // Вестник РАМН. – 2002. – № 9. – С. 15-20.
- 24 Гаврилова, С. И. Социальные факторы и психические расстройства в пожилом и старческом возрасте / С. И. Гаврилова, Я. Б. Калын // Руководство по социальной психиатрии / под ред. Т. Б. Дмитриевой, Б. С. Положего. – Москва : МИА, 2009. – С. 174-195.
- 25 Галиулина, О. В. Межсекторальное взаимодействие и роль качества жизни старших возрастных групп населения в здоровом долголетии / О. В. Галиулина,

- А. П. Сиденкова, Е. С. Набойченко // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 27-31.
- 26 Гантман, М. В. Депрессивные и когнитивные расстройства у лиц пожилого возраста, ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера : специальность 14.01.06 «Психиатрия (медицинские науки)» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гантман Мария Владимировна ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 2015. – 24 с. – Место защиты: Научный центр психического здоровья РАМН.
- 27 Гантман, М. В. Уход за пациентами с болезнью Альцгеймера как фактор риска психических и соматических заболеваний у пожилых / М. В. Гантман // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы : XVI Съезд психиатров России : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Казань, 23–26 сентября 2015 года / Ответственный редактор Незнанов Н. Г. – Казань : ООО «Альта Астра», 2015. – С. 151.
- 28 Гарганеева, Н. П. Расстройства депрессивного спектра в позднем возрасте: общая проблема в терапевтической и психиатрической практике / Н. П. Гарганеева, Н. И. Шахурова, Е. Д. Счастный // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 3. – С. 78-83.
- 29 Глуханюк, Н. С. Поздний возраст и стратегии его освоения / Н. С. Глуханюк, Т. Б. Гершкович. – Изд. 2-е, доп. – Москва : Московский психолого-социальный институт, 2003. – 112 с.
- 30 Громова, Н. С. Галлюцинозы позднего возраста : специальность 14.01.06 «Психиатрия (медицинские науки)» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Громова Наталья Сергеевна ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 2017. – 24 с. – Место защиты: Научный центр психического здоровья РАМН.
- 31 Громова, Н. С. Синдромально-нозологическая структура галлюцинозов позднего возраста / Н. С. Громова // Психиатрия. – 2015. – № 2(66). – С. 10-16.

- 32 Гурович, И. Я. Дискуссионная проблема представлений о когнитивных нарушениях при психических расстройствах / И. Я. Гурович, Л. Я. Висневская // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 65-71.
- 33 Гуткевич, Е. В. Семья психически больного в системе социальных координат (Российские исследования). Семейно-генетический кризис / Е. В. Гуткевич, В. Я. Семке, А. В. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 1. – С. 71-76.
- 34 Дамулин, И. В. Болезнь Альцгеймера: некоторые клинические и терапевтические аспекты / И. В. Дамулин // Consilium medicum. – 2004. – № 8. – С. 588-592.
- 35 Дамулин, И. В. Деменция лобного типа / И. В. Дамулин, А. И. Павлова // Неврологический журнал. – 1997. – № 1. – С. 37.
- 36 Дамулин, И. В. Сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера / И. В. Дамулин. – Москва, 2002. – 85 с.
- 37 Дамулин, И. В. Умеренные когнитивные расстройства сосудистого генеза / И. В. Дамулин, А. А. Струценко // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, № 10. – С. 28-31.
- 38 Дамулин, И. В. Ятрогенные (лекарственно-обусловленные) когнитивные нарушения / И. В. Дамулин, А. А. Струценко // Российский медицинский журнал. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 248-254.
- 39 Дамулина, А. И. Умеренные когнитивные расстройства: клиничко-нейровизуализационное сопоставление : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дамулина Анна Игоревна ; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии». – Москва, 2015. – 135 с. – Место защиты: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии».
- 40 Дворникова, Е. О. Изучение клиничко-биологических параметров болезни Альцгеймера для разработки скринингового метода диагностики / Е. О. Дворникова, А. П. Сиденкова // Актуальные вопросы современной

- медицинской науки и здравоохранения : сборник статей V Международной (75 Всероссийской) научно-практической конференции посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале. – 2020. – № 3. – С. 14-18.
- 41 Деменция : руководство для врачей / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина [и др.]. – 4-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2013. – С. 7.
- 42 Демографический прогноз до 2035 года // Федеральная служба государственной статистики : [официальный сайт]. – 2018. – URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography (дата обращения: 15.03.2022).
- 43 Депрессия – важный фактор риска развития острого коронарного синдрома (обзор литературы) / Л. М. Барденштейн, Ю. В. Скорик, А. А. Ялымов [и др.] // Психиатрия. – 2005. – № 5(17). – С. 45-48.
- 44 Диагностика и психофармакотерапия тревожно-депрессивных расстройств, коморбидных артериальной гипертензии / Л. В. Ромасенко, И. М. Пархоменко, К. М. Тартынский [и др.] // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1, № 31(294). – С. 44-46.
- 45 Динамика общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами населения Российской Федерации в возрасте от 60 лет и старше в 2000-2016 гг. / Н. К. Демчева, З. И. Кекелидзе, Б. А. Казаковцев, Е. В. Макушкин // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 4. – С. 4-12.
- 46 Дмитриева, Т. Б. Охрана психического здоровья населения как вклад в демографическую политику России / Т. Б. Дмитриева // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 3(43). – С. 4-6.
- 47 Дмитриева, Т. Б. Психическое здоровье россиян / Т. Б. Дмитриева, Б. С. Положий // Человек. – 2002. – № 6. – С. 21-31.
- 48 Дмитриева, Т. Б. Факторы, оказывающие влияние на состояние психического здоровья населения России / Т. Б. Дмитриева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2009. – № 11. – С. 16-21.

- 49 Додементные когнитивные расстройства: современные подходы к терминологии, диагностике и лечению / Е. Е. Васенина, Д. А. Гуторова, И. М. Смирнова, О. С. Левин. – DOI 10.18565/pharmateca.2018.14.8-16 // Фарматека. – 2018. – № 14(367). – С. 8-17.
- 50 Емелин, К. Э. Когнитивный профиль пациентов с депрессивными расстройствами и его значение для антидепрессивной терапии и социального функционирования / К. Э. Емелин, Р. В. Ахапкин, Ю. А. Александровский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2018. – № 1. – С. 23-32.
- 51 Есейкина, Л. И. Отечественный и зарубежный опыт нейропсихологической оценки психических функций при синдроме мягкого когнитивного снижения / Л. И. Есейкина, А. В. Лукин, И. В. Плужников // Психиатрия. – 2016. – № 2(70). – С. 55-61.
- 52 Залевский, Г. В. Антропологическая психология: биопсихосоциоэтическая модель развития личности и ее здоровья / Г. В. Залевский, В. Г. Залевский, Ю. В. Кузьмина // Сибирский психологический журнал. – 2009. – № 33. – С. 99-103.
- 53 Залуцкая, Н. М. Проблемы долгосрочной терапии деменции / Н. М. Залуцкая // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2016. – № 2. – С. 78-85.
- 54 Захаров, В. В. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений / В. В. Захаров // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – № 9. – С. 43-47.
- 55 Захаров, В. В. Инсульт и когнитивные нарушения / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 2. – С. 8-16. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/insult-i-kognitivnye-narusheniya> (дата обращения: 15.03.2022).
- 56 Захаров, В. В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В. В. Захаров, Т. Г. Вознесенская. – Москва : МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.

- 57 Зинина, А. А. Исследование уровней социальных представлений о престарелых людях / А. А. Зинина // *European Social Science Journal*. – 2014. – № 2-2(41). – С. 272-277.
- 58 Иванец, Н. Н. Аффективные расстройства позднего возраста: новые возможности психометрической оценки, диагностики и терапии / Н. Н. Иванец, Т. И. Авдеев, М. А. Кинкулькина. – Москва : Медпрактика-М, 2014. – 541 с. – ISBN 978-5-98803-321-9.
- 59 Изменение активности амилоид-деградирующих металлопептидаз приводит к нарушению памяти у крыс / Н. М. Дубровская, Н. Н. Наливаева, С. А. Плеснева [и др.] // *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. – 2009. – Т. 59, № 5. – С. 630-638.
- 60 Изменения познавательных функций при старении (познавательные функции в позднем онтогенезе) / А. П. Сиденкова, О. В. Галиулина, Е. С. Набойченко [и др.]. – DOI 10.25694/URMJ.2018.12.14 // *Уральский медицинский журнал*. – 2018. – № 12(167). – С. 17-21.
- 61 Изучение распространенности когнитивных расстройств в Казахстане / Ж. Ш. Ерназарова, А. Асылбек, А. К. Ешманова // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – № 11(173). – С. 81-86.
- 62 Иммунофенотипическая характеристика моноцитов периферической крови пациентов с болезнью Альцгеймера и синдромом мягкого когнитивного снижения / Т. П. Секирина, З. В. Сарманова, Е. Ф. Васильева [и др.] // *Психиатрия*. – 2018. – № 4(80). – С. 53-59.
- 63 Кабанов, М. М. Психосоциальная реабилитация и социальная психиатрия / М. М. Кабанов. – Санкт-Петербург : С.-Петербур. науч.-исслед. психоневрол. ин-т, 1998. – 255 с.
- 64 Кадыков А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / А. С. Кадыков, Л. С. Манвелов, Н. В. Шахпаронова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 221 с.

- 65 Кадыров, Р. В. Опросник «Уровень комплаентности»: монография / Р. В. Кадыров, О. Б. Асриян, С. А. Ковальчук. – Владивосток : Мор. гос. ун-т, 2014. – 74 с.
- 66 Калын, Я. Б. Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста: (клинико-эпидемиологическое исследование): специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Калын Ярослав Богданович ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 2001 – 44 с. – Место защиты: Научный центр психического здоровья РАМН.
- 67 Калын, Я. Б. Фармакоэкономика болезни Альцгеймера / Я. Б. Калын // Гаврилова, С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С. И. Гаврилова. – Москва : Пульс, 2003. – 319 с. – ISBN 5-93486-042-9.
- 68 Качаева, М. А. Стратегические направления деятельности ВОЗ по охране психического здоровья населения / М. А. Качаева, С. В. Шпорт, С. А. Трущелев // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 6. – С. 10-23.
- 69 Кекелидзе, З. И. Стратегии в отношении психического здоровья граждан позднего возраста / З. И. Кекелидзе, Л. Е. Пищикова, Ю. И. Полищук // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 4. – С. 9-14.
- 70 Клинико-социальная адаптация пациентов с психозами и состояниями слабоумия / Л. Д. Рахмазова, А. А. Агарков, Н. А. Васильева [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2014. – № 2(83). – С. 9-13.
- 71 Клинические и нейровизуализационные характеристики апатической депрессии / А. С. Аведисова, К. В. Захарова, В. В. Гаскин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 8. – С. 11-17.
- 72 Клинические особенности постинсультной апатии / Е. А. Петрова, Е. В. Поневежская, М. А. Савина, В. И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 12-2. – С. 15-19.
- 73 Ключник, Т. П. Врожденный иммунитет и болезнь Альцгеймера / Т. П. Ключник, Л. В. Андросова, А. М. Дупин // Психиатрия. – 2011. – № 1(49). – С. 52-58.

- 74 Когнитивное старение и когнитивный резерв: точки соприкосновения / В. С. Мякотных, А. П. Сиденкова, Е. С. Остапчук [и др.]. – DOI 10.34922/AE.2020.33.2.006 // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 2. – С. 256-264.
- 75 Когнитивный резерв и образование в зрелом и пожилом возрастах (обзор литературы) / А. П. Сиденкова, В. В. Литвиненко, О. В. Сердюк, И. А. Кулакова. – DOI 10.26617/1810-3111-2019-4(105)-52-59 // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2019. – № 4(105). – С 52-59.
- 76 Колыхалов, И. В. Некогнитивные психические расстройства при болезни Альцгеймера: эпидемиологические, клиничко-психопатологические, прогностические и терапевтические аспекты : специальность 14.01.06 «Психиатрия (медицинские науки)» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Колыхалов Игорь Владимирович ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 2017. – 47 с. – Место защиты: Научный центр психического здоровья РАМН.
- 77 Колыхалов, И. В. Некогнитивные психопатологические симптомы как ранние проявления деменции: диагностика и терапия / И. В. Колыхалов. – DOI 10.18565/pharmateca.2018.14.52-58 // Фарматека. – 2018. – № 14(367). – С. 52-58.
- 78 Колыхалов, И. В. Пролонгированные эффекты холина альфосцерата у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа / И. В. Колыхалов, С. И. Гаврилова. – DOI 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18-22 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 1(75). – С. 18-22.
- 79 Корнилов, В. В. Патологическая реакция горя в позднем возрасте с исходом в аффективное расстройство / В. В. Корнилов // Психиатрия. – 2017. – № 2(74). – С. 10-23.
- 80 Корнилов, В. В. Роль патологической реакции горя в развитии деменции позднего возраста / В. В. Корнилов. – DOI 10.30629/2618-6667-2018-77-5-15 // Психиатрия. – 2018. – № 1(77). – С. 5-15.

- 81 Красик, Е. Д. Психическое здоровье общества и реабилитация психически больных / Е. Д. Красик // Социальная и клиническая психиатрия. – 1992. – № 1. – С. 63-67.
- 82 Кросскультуральные аспекты приверженности к терапии / Б. Д. Цыганков, Ю. Т. Джангильдин, А. А. Овчинников, А. Н. Султанова. – DOI 10.25557/2074-014X.2018.11.17-21 // Психическое здоровье. – 2018. – Т. 16, № 11. – С. 17-21.
- 83 Круглов, Л. С. Биопсихосоциальные аспекты формирования особенностей психопатологической симптоматики в позднем возрасте / Л. С. Круглов // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы : XVI Съезд психиатров России : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Казань, 23–26 сентября 2015 года / Ответственный редактор Незнанов Н. Г. – Казань : ООО «Альта Астра», 2015. – С. 158.
- 84 Круглов, Л. С. Сосудистые заболевания головного мозга с психоорганическим синдромом у пациентов позднего возраста : исследование клинико-социальных характеристик, их значения и динамики в процессе терапии : специальность 14.00.18 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Круглов Лев Саввич ; Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева. – Санкт-Петербург, 2007. – 38 с. – Место защиты: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева.
- 85 Кунафина, Е. Р. Дезадаптивное поведение с делинквентными проявлениями у психически больных старших возрастных групп: предрасполагающие факторы, клинические и социальные аспекты профилактики : специальность 14.00.18 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кунафина Елена Рафаэлевна ; Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева. – Санкт-Петербург, 2008. – 44 с. – Место защиты: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева.

- 86 Куприянова, И. Е. Депрессивные и тревожные расстройства при артериальной гипертензии (Обзор иностранной литературы) / И. Е. Куприянова, Г. В. Семке, К. В. Галеева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 1(58). – С. 48-51.
- 87 Лебедева, В. Ф. Организация психиатрической помощи лицам геронтологического возраста на амбулаторном этапе / В. Ф. Лебедева, С. Н. Мальцева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 2(59). – С. 43-45.
- 88 Левин, О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О. С. Левин. – 3-е изд. – Москва : Медпресс-информ, 2012. – 255 с.
- 89 Левин, О. С. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона / О. С. Левин, Л. А. Батукаева, И. Г. Смоленцева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 6. – С. 91-97.
- 90 Левин, О. С. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / О. С. Левин, А. Ш. Чимагомедова. – DOI 10.30629/2618-6667-2018-78-158-166 // Психиатрия. – 2018. – № 2(78). – С. 158-166.
- 91 Левин, О. С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете / О. С. Левин, А. Ш. Чимагомедова. – DOI 10.30629/2618-6667-2018-77-51-59 // Психиатрия. – 2018. – № 1(77). – С. 51-59.
- 92 Левин, О. С. Преддементные нейрокогнитивные нарушения у пожилых / О. С. Левин. – DOI 10.17116/jnevro201911909210 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 9-2. – С. 10-17.
- 93 Левин, О. С. Психотические расстройства при болезни Паркинсона: клинико-нейропсихологическое исследование / О. С. Левин, Т. В. Наймушина, И. Г. Смоленцева // Неврологический журнал. – 2002. – Т. 7, № 5. – С. 21-28.
- 94 Леонтьев, А. Н. Деятельность. Сознание. Личность / А. Н. Леонтьев. – Москва : Смысл ; AcademiA, 2005. – 346 с.
- 95 Ломов, Б. Ф. Методологические и теоретические проблемы психологии : монография / Б. Ф. Ломов. – Москва : Директ-Медиа, 2008 – 1174 с.

- 96 Лурия, А. Р. Основы нейропсихологии / А. Р. Лурия. – Москва : МГУ, 1973. – 378 с.
- 97 Лутова, Н. Б. Комплаенс и психопатологическая симптоматика / Н. Б. Лутова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2012. – № 3. – С. 59-64.
- 98 Марута, Н. О. Оценка нейротрофической терапии депрессии / Н. О. Марута, И. О. Явдак, О. С. Череднякова. – DOI 10.22141/2224-0713.3.89.2017.104240 // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 3(89). – С. 29-37.
- 99 Медицинские, психологические, социальные и гендерные аспекты старения в современной России / В. С. Мякотных, А. П. Сиденкова, Т. А. Боровкова, Д. А. Березина // Успехи геронтологии. – 2014. – Т. 27, № 2. – С. 302-309.
- 100 Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств : МКБ-10/УСД-10 : Клинические описания и указания по диагностике / ВОЗ ; пер. на рус. яз. под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. – Санкт-Петербург : Адис, 1994. – 303 с. – ISBN 5-88578-002-1.
- 101 Михайлова, Н. М. Пограничные (непсихотические) психические расстройства / Н. М. Михайлова // Руководство по гериатрической психиатрии / под ред. С. И. Гавриловой. – Москва : Пульс, 2011. – Глава 4. – С. 250-290.
- 102 Михайлова, Н. М. Психические расстройства у пациентов геронтопсихиатрического кабинета общесоматической поликлиники: клинико-статистические и лечебно-организационные аспекты : специальность 14.00.18 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 1996. – 36 с.
- 103 Мишарин, В. Ю. Распространенность когнитивных расстройств у горожан пожилого возраста: эпидемиологические сведения, полученные при реализации городской программы межведомственного взаимодействия в городе Нижний Тагил / В. Ю. Мишарин, Н. А. Багаутдинова, А. П. Сиденкова // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 7(121). – С. 11-14.

- 104 Мякотных, В. С. Возможности применения дистанционных образовательных технологий в системе подготовки врачей по вопросам геронтологии и гериатрии / В. С. Мякотных, Т. А. Боровкова, А. П. Сиденкова // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 6. – С. 1045-1051.
- 105 Мякотных, В. С. Возраст-ассоциированные нарушения когнитивных функций и кишечная микробиота: состояние вопроса и перспективы дальнейшего изучения / В. С. Мякотных, А. П. Сиденкова. – DOI 10.34922/AE.2020.33.6.007 // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 6. – С. 1069-1079.
- 106 Мякотных, В. С. Возрастные и гендерные аспекты цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств / В. С. Мякотных, Е. С. Остапчук, А. П. Сиденкова. – DOI 10.32986/978-5-93673-307-9-12-2020. – Москва : ООО «Издательство ТРИУМФ», 2020. – 291 с. – ISBN 978-5-93673-307-9.
- 107 Незнанов, Н. Г. Клинико-динамическая характеристика рекуррентных депрессивных расстройств в позднем возрасте (к проблеме психосоматических соотношений) / Н. Г. Незнанов, Н. М. Залуцкая, Д. В. Захарченко // Психические расстройства в общей медицине. – 2013. – № 1. – С. 4-9.
- 108 Незнанов, Н. Г. Методологические аспекты констатации болезни Альцгеймера в качестве причины смерти у пожилых / Н. Г. Незнанов, Л. С. Круглов. – DOI 10.31363/2313-7053-2019-4-2-14-18 // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2019. – № 4-2. – С. 14-18.
- 109 Незнанов, Н. Г. Предпосылки биопсихосоциальной детерминированности психопатологической симптоматики у пациентов позднего возраста / Н. Г. Незнанов, Л. С. Круглов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2015. – № 4. – С. 3-8.
- 110 Нейроанатомические изменения головного мозга при возникшей в позднем возрасте апатии / А. Б. Гехт, А. С. Аведисова, К. В. Захарова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 22. – С. 117-123.

- 111 Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии / Н. Г. Незнанов, Н. И. Ананьева, Н. М. Залуцкая [и др.]. – DOI 10.31363/2313-7053-2018-4-3-11 // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – № 4. – С. 3-11.
- 112 Некоторые медико-психологические особенности процесса старения женщин / В. С. Мякотных, Д. А. Березина, А. П. Сиденкова [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 1(47). – С. 75-78.
- 113 Об утверждении методики расчета показателя «Ожидаемая продолжительность здоровой жизни (лет)» : Приказ Федеральной службы государственной статистики (Росстат) от 25.02.2019 №95 // Консультант Плюс : [сайт]. – URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319186/ (дата обращения: 15.03.2022).
- 114 Огибалова, Т. Ю. Нейропсихологические и клинические характеристики начальных проявлений первичных деменций : специальность 19.00.04 «Медицинская психология» ; 14.00.18 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Огибалова Татьяна Юрьевна ; Первая государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера. – Москва, 2008. – 22 с. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет.
- 115 Особенности тревожно-депрессивных расстройств и суицидального поведения у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца / Е. В. Лебедева, Г. Г. Симуткин, Е. Д. Счастный [и др.] // Суицидология. – 2014. – Т. 5, № 2(15). – С. 69-76.
- 116 Отдаленные последствия длительного неконтролируемого употребления анксиолитических и снотворных препаратов в пожилом возрасте: когнитивные расстройства / Н. Н. Иванец, М. А. Кинкулькина, Т. И. Авдеева, В. П. Сысоева. – DOI 10.17116/jnevro201511511250-64 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12. – С. 50-64.
- 117 Перспективные терапевтические подходы к когнитивным расстройствам (роль пробиотиков в комплексном лечении): литературный обзор /

- В. С. Мякотных, М. В. Анохина, А. П. Сиденкова [и др.]. – DOI 10.26617/1810-3111-2020-4(109)-73-81 // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – № 4(109). – С. 73-81.
- 118 Петрова, Е. А. Клиническая картина тревожных расстройств у больных с инсультом / Е. А. Петрова, Е. А. Кольцова, М. А. Савина // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 9. – С. 37-41.
- 119 Петрова, Е. А. Структура и факторы риска постинсультной апатии / Е. А. Петрова, Е. В. Поневежская, М. А. Савина. – DOI 10.18565/pharmateca.2021.3.101-105 // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 3. – С. 101-105.
- 120 Петрова, Н. Н. Клинические характеристики депрессии позднего возраста и показатели когнитивного функционирования у пациентов с формирующейся коморбидной деменцией / Н. Н. Петрова, Л. С. Круглов, К. А. Пчеловодова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2015. – № 2. – С. 59-66.
- 121 Пищикова, Л. Е. Проблемы классификации психических расстройств позднего возраста / Л. Е. Пищикова // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы : XVI Съезд психиатров России : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Казань, 23–26 сентября 2015 года / Ответственный редактор Незнанов Н. Г. – Казань : ООО «Альта Астра», 2015. – С. 595-596.
- 122 Пищикова, Л. Е. Психические расстройства органической природы у пожилых лиц: клиническая типология, комплексная оценка и судебно-психиатрическое значение : специальность 14.01.06 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Пищикова Любовь Евгеньевна ; Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ. – Москва, 2015. – 43 с. – Место защиты: Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского МЗ РФ.

- 123 Полищук, Ю. И. Актуальные вопросы пограничной геронтопсихиатрии / Ю. И. Полищук // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – Т. 16, № 3. – С. 12-16.
- 124 Полищук, Ю. И. Многофакторные причины возникновения и развития непсихотических депрессивных и тревожных расстройств в позднем возрасте / Ю. И. Полищук, З. В. Летникова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 86-92.
- 125 Полищук, Ю. И. Расстройства депрессивного спектра у пациентов центров социального обслуживания / Ю. И. Полищук, З. В. Летникова, Т. П. Калиниченко // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 6. – С. 79-81.
- 126 Полищук, Ю. И. Унижение и оскорбление человеческого достоинства как распространённая психическая и моральная травма, влияющая на психическое здоровье / Ю. И. Полищук // Независимый психиатрический журнал. – 2020. – № 1. – С. 16-19.
- 127 Пономарева, Е. В. Сочетание нейродегенеративных и сосудистых механизмов в патогенезе деменций позднего возраста / Е. В. Пономарева, Е. С. Телешова, Т. С. Сюняков // Психиатрия. – 2017. – № 4(76). – С. 97-107.
- 128 Потанина, Ю. А. Последствия демографического старения в России: показатели и ориентиры для социально-экономической политики / Ю. А. Потанина // Новые ориентиры демографической политики российской федерации в условиях экономического кризиса : материалы II Международной научно-практической конференции, 8 декабря 2016. – Москва : «Издательство «Экон-Информ», 2016. – С. 55-59.
- 129 Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования / С. И. Гаврилова, Я. Б. Федорова, И. Ф. Рощина, Г. И. Коровайцева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 1. – С. 1-11.
- 130 Прокопчук, Н. Н. Когнитивные нарушения и изменения в психоэмоциональной сфере у пациентов с артериальной гипертензией /

- Н. Н. Прокопчук, Н. В. Скребцова // Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения : сборник материалов международной научной конференции, Москва, 26–28 апреля 2013 года. – Москва : Международный центр научно-исследовательских проектов, 2013. – С. 71-75.
- 131 Профессиональные компетенции врачей первичного звена здравоохранения в оценке психического здоровья пациентов. Часть 1. Актуальность расширения компетенций врачей общей практики при оказании помощи пациентам с сопутствующими психическими нарушениями / Т. В. Довженко, А. Е. Бобров, Ю. А. Васюк, Е. Г. Старостина. – DOI 10.17116/profmed20192206134 // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 6. – С. 34-39.
- 132 Профессиональные компетенции врачей первичного звена здравоохранения в оценке психического здоровья пациентов Часть 2. Готовность и возможность врачей первичного звена здравоохранения оказывать помощь пациентам с сопутствующими психическими расстройствами / Т. В. Довженко, А. Е. Бобров, Ю. А. Васюк, Е. Г. Старостина. – DOI 10.17116/profmed20202301157 // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 57-62.
- 133 Психиатрическая помощь в первичном звене здравоохранения: обеспеченность и потребность / Т. В. Довженко, А. Е. Бобров, В. Н. Краснов [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 50-58.
- 134 Психиатрия : национальное руководство / под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1000 с. – ISBN 978-5-9704-2030-0.
- 135 Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. Е. Бобров, М. Н. Володина, И. Н. Агамамедова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 1-1. – С. 28-33.
- 136 Результаты терапии сосудистой депрессии в позднем возрасте и динамика мозгового нейротрофического фактора при ее проведении / Л. С. Круглов, М. С. Кумов, Н. Ю. Молодцова, И. А. Голощапова // Психиатрия. – 2017. – № 4(76). – С. 20-26.

- 137 Ромасенко, Л. В. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания / Л. В. Ромасенко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 3-4. – С. 8-10.
- 138 Рощина, И. Ф. Нейропсихологическая структура и прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения в позднем возрасте / И. Ф. Рощина, С. И. Гаврилова, Я. Б. Федорова // Психиатрия. – 2007. – № 2(26). – С. 42-49.
- 139 Рубинштейн, С. Л. Основы общей психологии / С. Л. Рубинштейн. – Санкт-Петербург : Питер, 2002. – 720 с. – (Мастера психологии).
- 140 Румянцева, О. С. Эффективность геронтопсихиатрической помощи в ПНД при различных формах ее организации: сравнительное клинико-эпидемиологическое исследование : специальность 14.00.18 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Румянцева Ольга Сергеевна ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 2007. – 20 с. – Место защиты: Научный центр психического здоровья РАМН.
- 141 Савина, М. А. Количественная оценка тревоги о здоровье у пациентов, перенесших первый церебральный инсульт / М. А. Савина // Неврологический вестник. – 2020. – Т. 52, № 1. – С. 22-26.
- 142 Савина, М. А. Постинсультные психические нарушения: клинико-статистические, клинические, клинико-патогенетические, прогностические аспекты : специальность 14.01.06 «Психиатрия» : автореферат диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Савина Мария Александровна ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 2016. – 48 с. – Место защиты: Научный центр психического здоровья РАМН.
- 143 Самедова, Э. Ф. Легкое когнитивное расстройство в структуре психоорганического синдрома / Э. Ф. Самедова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 95-102.
- 144 Сафарова, Т. П. Депрессивные расстройства в позднем возрасте: особенности клиники и течения / Т. П. Сафарова. – DOI 10.30629/2618-6667-2019-17-3-87-97 // Психиатрия. – 2019. – Т. 17, № 3(83). – С. 87-97.

- 145 Селезнева, Н. Д. Депрессивные расстройства в структуре деменций, обусловленной болезнью Альцгеймера: корреляции с динамикой когнитивного дефицита / Н. Д. Селезнева, Е. В. Пономарева // Современное состояние исследований, диагностика и терапия нейродегенеративных заболеваний : сборник научных материалов симпозиума, 17-18 ноября 2005 г. – Москва : Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН. – С. 15-22.
- 146 Селезнева, Н. Д. Комплексное катамнестическое клинико-психологическое исследование когнитивных особенностей психической деятельности у родственников первой степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера / Н. Д. Селезнева, И. Ф. Рощина // Психиатрия. – 2017. – № 4(76). – С. 27-36.
- 147 Селезнева, Н. Д. Терапия деменции при болезни Альцгеймера : специальность 14.01.06 «Психиатрия» : диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Селезнева Наталья Дмитриевна ; Научный центр психического здоровья. – Москва, 2003. – URL: <http://www.psychiatry.ru/cond/0/diss/2002/35> (дата обращения: 15.03.2022).
- 148 Семке, В. Я. Валеопсихологические и клинические основы превентивной медицины / В. Я. Семке // Сибирский медицинский журнал. – 2001. – № 3-4(16). – С. 10-17.
- 149 Семке, В. Я. Основы пограничной геронтопсихиатрии / В. Я. Семке, Б. Д. Цыганков, С. С. Одарченко. – Москва : Издательство «Медицина», 2006. – 526 с. – ISBN 5-225-03986-3.
- 150 Семке, В. Я. Психическое здоровье и общество / В. Я. Семке, М. М. Аксенов // Социальные, правовые, медицинские аспекты психиатрии, наркологии, психотерапии : материалы докладов Международной научно-практической конференции, 1 – 3 июля 1997 г. – Владивосток ; Томск, 1997. – С. 408-410.
- 151 Семке, В. Я. Психосоциальные и биологические факторы психической дезадаптации на модели невротических расстройств / В. Я. Семке, Е. В. Гуткевич, С. А. Иванова. – Томск : Типография «Иван Федоров». – 2008. – 204 с.

- 152 Семке, В. Я. Экологическая психиатрия / В. Я Семке // Социальная и клиническая психиатрия. – 1992. – Т. 2, Вып. 3. – С. 5-13.
- 153 Сиденкова, А. П. Анализ 20-летней динамики показателей обращаемости за геронтопсихиатрической помощью в Свердловской области / А. П. Сиденкова, О. В. Сердюк // Школа В. М. Бехтерева: от истоков до современности : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, 18–19 мая 2017 года. – Санкт-Петербург : Альта Астра, 2017. – С. 79-80.
- 154 Сиденкова, А. П. Болезнь Альцгеймера. Клинические типы. Стадии деменции. Структура синдрома / А. П. Сиденкова. – Екатеринбург : УГМА, 2012. – 123 с.
- 155 Сиденкова, А. П. Гетерогенность феноменологии тревоги у пациентов с различными нейропсихологическими типами умеренного когнитивного расстройства / А. П. Сиденкова // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 8(152). – С. 5-8.
- 156 Сиденкова, А. П. Динамический анализ социально-психологических факторов комплаенса длительной противодементной терапии / А. П. Сиденкова // Психиатрия. – 2016. – № 1(69). – С. 27-33.
- 157 Сиденкова, А. П. Особенности идентификации психических расстройств позднего возраста / А. П. Сиденкова // Российский психиатрический журнал. – 2009. – № 1. – С. 44-48.
- 158 Сиденкова, А. П. Особенности проявления тревоги у пациентов старших возрастных групп с разными типами умеренного когнитивного расстройства / А. П. Сиденкова. – DOI 10.17116/jnevro201711711145-50 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 11. – С. 45-50.

- 159 Сиденкова, А. П. Психические расстройства позднего возраста: социально-демографические и эпидемиологические корреляции / А. П. Сиденкова, О. В Сердюк // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 8(141). – С. 5-8.
- 160 Сиденкова, А. П. Психосоциальная модель поздних деменций : специальность «Психиатрия» 14.01.06 : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сиденкова Алена Петровна ; ГУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения РАМН». – Томск, 2010. – 440 с. – Место защиты: ГУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения РАМН».
- 161 Сиденкова, А. П. Уместность применения дименсионального подхода к изучению тяжелых когнитивных расстройств позднего возраста / А. П. Сиденкова. – DOI 10.25694/URMJ.2018.12.11 // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 12(167). – С. 5-11.
- 162 Сиденкова, А. П. Участие личностно-психологических факторов в развитии расстройств аффективного спектра у пожилых, оказавшихся в условии длительного семейного стресса / А. П. Сиденкова // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 7(112). – С. 5-9.
- 163 Сиденкова, А. П. Факторы, влияющие на приверженность противодементной терапии / А. П. Сиденкова // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 7(121). – С. 5-10.
- 164 Сметанников, П. Г. Дифференциальная диагностика между старческим слабоумием и болезнью Альцгеймера / П. Г. Сметанников // Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 78.
- 165 Смирнов, О. Р. Психическая и соматическая тревога у пожилых, страдающих деменцией / О. Р. Смирнов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 4. – С. 26-30.

- 166 Смирнов, О. Р. Структурные особенности тревожных состояний у пожилых, страдающих слабоумием / О. Р. Смирнов // Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 15, № 10-11. – С. 32-35.
- 167 Смирнов, О. Р. Шкала оценки тревожных состояний при деменциях / О. Р. Смирнов // Доктор.Ру. – 2017. – № 1(130). – С. 49-54.
- 168 Смулевич, А. Б. Реактивные депрессии позднего возраста, их типология, течение и исходы в сравнительно-возрастном аспекте / А. Б. Смулевич // Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 1989. – № 89(4). – С. 76-82.
- 169 Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / В. Ю. Лобзин, А. Ю. Емелин, С. В. Воробьев, И. А. Лупанов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 51-56.
- 170 Создание модели межведомственного взаимодействия для формирования механизмов здорового старения / А. П. Сиденкова, Е. С. Набойченко, О. В. Галиулина [и др.] // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 47-48.
- 171 Соколова, И. В. Комплексная диагностика и терапия деменций с бредом / И. В. Соколова, А. П. Сиденкова, А. В. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – № 1(90). – С. 54-58.
- 172 Соколова, И. В. Особенности семейного анамнеза при психозах позднего возраста / И. В. Соколова, А. П. Сиденкова // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы : XVI Съезд психиатров России : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Казань, 23–26 сентября 2015 года / Ответственный редактор Незнанов Н. Г. – Казань : ООО «Альта Астра», 2015. – С. 164-165.
- 173 Сорокин, М. Ю. Особенности структуры мотивации к лечению и комплаенс у больных при проведении психофармакотерапии / М. Ю. Сорокин, Н. Б. Лутова // Психическое здоровье человека XXI века : сборник научных

статей по материалам Конгресса, Москва, 07–08 октября 2016 года. – Москва : Издательский дом «Городец», 2016. – С. 279-281.

- 174 Сорокин, М. Ю. Роль подсистемы мотивации к лечению в общей структуре комплаенса у больных при проведении психофармакотерапии / М. Ю. Сорокин, Н. Б. Лутова, В. Д. Вид. – DOI 10.17116/jnevro20161164132-36 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 4. – С. 32-36.
- 175 Состояние когнитивных функции у лиц позднего возраста, посещающих комплексные центры социального обслуживания / Ю. И. Полищук, З. В. Летникова, В. Б. Гурвич, З. Ф. Котова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 41-44.
- 176 Сравнительная характеристика ферментативной антиоксидантной защиты у больных с мягким когнитивным снижением и депрессией позднего возраста. Возможна ли терапевтическая коррекция? / Н. М. Залуцкая, К. В. Ющин, Л. В. Щедрина [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2018. – № 1. – С. 101-109.
- 177 Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре) / Я. Б. Калын, Т. П. Сафарова, В. С. Шешенин, С. И. Гаврилова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – № 6(2). – С. 20-29.
- 178 Теоретические аспекты проблемы комплаенса / А. П. Сиденкова, Н. В. Изможерова, О. В. Сердюк [и др.]. – DOI 10.25694/URMJ.2019.14.05 // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 14(182). – С. 5-11.
- 179 Тутер, Л. С. Бредовые и галлюцинаторно-бредовые психозы у пациентов пожилого возраста (особенности клиники и лечения) : специальность 14.01.06 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тутер Людмила Сергеевна ; Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. – Москва, 2011. – 25 с. – Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова.

- 180 Федорова, Я. Б. Синдром мягкого когнитивного снижения в позднем возрасте: психопатологическая структура, психометрические и нейропсихологические характеристики, прогноз : специальность 14.00.18 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Федорова Яна Борисовна ; Научный центр психического здоровья РАМН. – Москва, 2007. – 24 с. – Место защиты: Научный центр психического здоровья РАМН. – URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003062819?> (дата обращения: 20.08.2020).
- 181 Фелинская, Н. И. Реактивные состояния в судебно-психиатрической практике / Н. И. Фелинская. – Москва : «Медицина», 1968. – 292 с.
- 182 Филиппова, Н. В. Типология апатии при фронто-темпоральной и альцгеймеровской деменциях / Н. В. Филиппова, М. В. Лейдерман, А. П. Сиденкова. – DOI 10.25694/URMJ.2018.12.13 // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 12(167). – С. 12-16.
- 183 Цыганков, Б. Д. Основы пограничной геронтопсихиатрии / Б. Д. Цыганков, И. В. Боев, С. С. Одарченко. – DOI 10.14300/mnnc.2017.12036 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 127-130.
- 184 Шахматов, Н. Ф. Психическое старение / Н. Ф. Шахматов. – Москва : Медицина, 1996. – 304 с.
- 185 Шахпаронова, Н. В. Когнитивные нарушения у постинсультных больных с глубокой локализацией полушарного очага / Н. В. Шахпаронова, Е. М. Кашина, А. С. Кадыков // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 4-9.
- 186 Шмуклер, А. Б. Значение когнитивных нарушений для оценки патогенеза, клинической картины и лечения депрессии / А. Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т 26, № 4. – С. 58-62.
- 187 Шмуклер, А. Б. Когнитивные нарушения в структуре депрессивного синдрома / А. Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 72-76.

- 188 Штернберг, Э. Я. Геронтологическая психиатрия / Э. Я. Штернберг. – Москва : Медицина, 1977. – 216 с.
- 189 Эпидемиологические показатели психических расстройств в Российской Федерации в 2009-2018 гг. Меры по совершенствованию оказания психиатрической помощи / З. И. Кекелидзе, Н. Д. Букреева, Н. К. Демчева, Е. В. Макушкин. – DOI 10.25557/2074-014X.2019.10.3-10 // Психическое здоровье. – 2019. – № 10. – С. 3-10.
- 190 Эффективность психофармакотерапии поздних депрессий оптимизация длительности терапии / Н. Н. Иванец, М. А. Кинкулькина, Т. И. Авдеева [и др.] // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы : XVI Съезд психиатров России : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Казань, 23–26 сентября 2015 года / Ответственный редактор Незнанов Н. Г. – Казань : ООО «Альта Астра», 2015. – С. 935.
- 191 Ястребов, В. С. Реализация программ ВОЗ в области охраны психического здоровья / В. С. Ястребов // Экология человека. – 2001. – № 4.
- 192 Яхно, Н. Н. Болезнь Альцгеймера: клиника, патогенез, лечение / Н. Н. Яхно, И. С. Преображенская // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 9. – С. 641-646.
- 193 A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial / T. Ngandu, J. Lehtisalo, A. Solomon [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 385, Iss. 9984. – P. 2255-2263.
- 194 A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease / X. A. Alvarez, R. Cacabelos, M. Laredo [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2006. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 43–54.
- 195 A role for brain-derived neurotrophic factor in B cell development / B. Schuhmann, A. Dietrich, S. Sel [et al.] // J Neuroimmunol. – 2005. – Vol. 163. – P. 15-23.
- 196 A systematic review of medication nonadherence in persons with dementia or cognitive impairment / D. Smith, J. Lovell, C. Weller [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0170651 // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, Iss. 2. – P. e0170651.

- 197 A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment / R. Monastero, F. Mangialasche, C. Camarda [et al.] // *J Alzheimers Dis.* – 2009. – Vol. 18. – P. 11-30.
- 198 A tune in “a minor” can “b major”: a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults / T. W. Meeks, I. V. Vahia, H. Lavretsky [et al.]. – DOI 10.1016/j.jad.2010.09.015 // *J Affective Disord.* – 2011. – Vol. 129. – P. 126-142.
- 199 Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes: A positron emission tomography study in Alzheimer disease / M. J. Mentis, E. A. Weinstein, B. Horwitz [et al.]. – DOI 10.1016/0006-3223(94)00326-x // *Biol Psychiatry.* – 1995. – Vol. 38. – P. 438-449. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8672604/>(access date: 15.03.2022).
- 200 Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life - Systematic review and meta-analysis / M. Luppá, C. Sikorski, T. Luck [et al.]. – DOI 10.1016/j.jad.2010.11.033 // *J Affective Disord.* – 2012. – Vol. 136. – P. 212-221.
- 201 Age and sex specific prevalence and incidence of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer’s dementia in blacks and whites: A report from the Einstein Aging Study / M. J. Katz, R. B. Lipton, C. B. Hall [et al.]. – DOI 10.1097/WAD.0b013e31823dbcf9 // *Alzheimer disease and associated disorders.* – 2012. – Vol. 26, Iss. 4. – P. 335.
- 202 Age-specific population frequencies of cerebral beta-amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study/ C. R. Jr. Jack, H. J. Wiste, S. D. Weigand [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2014. – Vol. 13. – P. 997-1005. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201514/>(access date: 15.03.2022).
- 203 Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions in Alzheimer’s disease / N. Hirono, E. Mori, K. Ishii [et al.]. – DOI 10.1176/jnp.10.4.433 // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 1998. – Vol. 10. – P. 433-439. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9813789/>(access date: 15.03.2022).

- 204 Alzheimer's disease is not “brain aging”: neuropathological, genetic, and epidemiological human studies / P. T. Nelson, E. Head, F. A. Schmitt [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2011. – Vol. 121. – P. 571-587. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21516511/>(access date: 15.03.2022).
- 205 Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity / C. R. Jr. Jack, H. J. Wiste, S. D. Weigand [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81. – P. 1732-1740.
- 206 An association of cognitive impairment with diabetes and retinopathy in end stage renal disease patients under peritoneal dialysis / J. L. Liao, Z. Y. Xiong, Z. K. Yang [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0183965 // *PloS One.* – 2017. – Vol. 12, Iss. 8. – P. e0183965. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578503/>(access date: 15.03.2022).
- 207 Anxiety as a risk factor of Alzheimer’s disease and vascular dementia / E. Becker, C. L. Orellana Rios, C. Lahmann [et al.] // *Br J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 213, Iss. 5. – P. 654–660.
- 208 Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia Insights into their neural correlates / G. Zamboni, E. D. Huey, F. Krueger [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000324920.96835.95 // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71, Iss. 10. – P. 736-742.
- 209 Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer’s disease: a one-year follow-up study / P. H. Robert, C. Berr, M. Volteau [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2006. – Vol. 108. – P. 733-736.
- 210 Apathy is associated with lower inferior temporal cortical thickness in mild cognitive impairment and normal elderly individuals / B. J. Guercio, N. J. Donovan, A. Ward [et al.]. – DOI 10.1176/appi.neuropsych.13060141 // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences.* – 2015. – Vol. 27, Iss. 1. – P. 22-27.
- 211 Apostolova L G Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature / L. G. Apostolova, J. L. Cummings. – DOI 10.1159/000112509 // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2008. – Vol. 25. – P. 115-126.

- 212 Application of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association AD criteria to ADNI / V. J. Lowe, P. J. Peller, S. D. Weigand [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0b013e318295d6cf // Neurology. – 2013. – Vol. 80, Iss. 23. – P. 2130-2137.
- 213 Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community / E. D. Louis, N. Schupf, J. Manly [et al.] // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 1157-1161.
- 214 Astroglial atrophy in Alzheimer's disease / A. Verkhatsky, J. J. Rodrigues, A. Pivoriunas [et al.]. – DOI 10.1007/s00424-019-02310-2 // Pflugers Arch. – 2019. – Vol. 471, Iss. 10. – P. 1247-1261. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520182/> (access date: 15.03.2022).
- 215 Asymptomatic Alzheimer disease. Defining resilience / T. J. Hohman, D. G. McLaren, E. C. Mormino [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000003397 // Neurology. – 2016. – Vol. 87, Iss. 23. – P. 2443-2450. – URL: <https://n.neurology.org/content/87/23/2443> (access date: 15.03.2022).
- 216 Bao A. M. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus / A. M. Bao, G. Meynen, D. F. Swaab. – DOI 10.1016/j.brainresrev.2007.04.005 // Brain Res Rev. – 2008. – Vol. 57, Iss. 2. – P. 531-553. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17524488/> (access date: 15.03.2022).
- 217 Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: A population based study / Y. E. Geda, R. O. Roberts, M. M. Mielke [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2014. – Vol. 171. – P. 572-581.
- 218 Beekman A. T. Review of community prevalence of depression in later life / A. T. Beekman, J. R. Copeland, M. J. Prince. – DOI 10.1192/bjp.174.4.30 // Br J Psychiatry. – 1999. – Vol. 174. – P.307-311.
- 219 Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Relation to Level of Cognitive Impairment / H. Lovheim, P. Sandman, S. Karlsson, Y. Gustafson. – DOI 10.1017/S1041610208006777 // International Psychogeriatrics. – 2008. – Vol. 20. – P. 777-789.

- 220 Behavioral disorders in dementia: intervention study in a long-term care unit / P. J. Ousset, H. Sorel, J. C. Cazard, B. Vellas // *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* – 2003. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 207-212.
- 221 Behavioral symptoms in mild cognitive impairment / H. Feldman, P. Scheltens, E. Scarpini [et al.] // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62, Iss. 7. – P. 1199-1201.
- 222 Behavioural and psychological symptoms in the older population without dementia – relationship with socio-demographics, health and cognition / R. Van der Linde, B. C. Stephan, F. E. Matthews [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2318-10-87 // *BMC Geriatr.* – 2010. – Vol. 10, Article number: 87. – Published: Nov30. – URL: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-10-87>(access date: 15.03.2022).
- 223 Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study / S. Billioti de Gage, Y. Moride, T. Ducruet [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.g5205 // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – P. g5205. – Published: Sep. 9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208536/> (access date: 15.03.2022).
- 224 Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study / S. Gray, S. Dublin, J. Yu [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.i90 // *BMJ.* – 2016. – Vol. 352. – P. i90. – URL: <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i90/related>(access date: 15.03.2022).
- 225 Black W. A systematic review of the association between the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and burden of care / W. Black, O. P. Almeida. – DOI 10.1017/S1041610204000468 // *Int Psychogeriatr.* – 2004. – Vol. 16. – P. 295-315.
- 226 Blazer D. G. Depression in late life: review and commentary / D. G. Blazer // *J Gerontol Med Sci.* – 2003. – Vol. 58, Iss. 3. – P. 249–265.
- 227 Brain microRNAs associated with late-life depressive symptoms are also associated with cognitive trajectory and dementia / T. S. Wingo, J. Yang, W. Fan [et al.]. – DOI 10.1038/s41525-019-0113-8 // *NPJ Genom Med.* – 2020. – Vol. 5. – P. 6. – Published: Feb 6. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047652/>(access date: 15.03.2022).

- 228 Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity / E. Canu, M. Kostic, F. Agosta [et al.]. – DOI 10.1007/s00415-015-7701-z // *J Neurol.* – 2015. – Vol. 262. – P. 1255-1265. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794861/?dopt> (access date: 15.03.2022).
- 229 Brain-derived neurotrophic factor levels in late life depression and comorbid mild cognitive impairment: a longitudinal study / B. S. Diniz, C. F. Reynolds, A. Begley [et al.] // *J Psychiatr Res.* – 2011. – Vol. 49. – P. 96-101.
- 230 Braskie M. N. Neuroimaging measures as endophenotypes in Alzheimer's disease / M. N. Braskie, J. M. Ringman, P. M. Thompson. – DOI 10.4061/2011/490140 // *Int J Alzheimers Dis.* – 2011. – P. 490140. – Published online: Mar 31. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21547229/> (access date: 15.03.2022).
- 231 Brett C.E. Interventions to increase engagement with rehabilitation in adults with acquired brain injury: A systematic review / C. E. Brett, C. Sykes, R. Pires-Yfantouda // *Neuropsychological Rehabilitation.* – 2017. – Vol. 27, Iss. 6. – P. 959-982.
- 232 Brodaty Effects of MCI subtype and reversion on progression to dementia in a community sample / L. Aerts, M. Heffernan, N. A. Kochan [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000004015 // *Neurology.* – 2017. – Vol. 88, Iss. 23. – P. 2225-2232.
- 233 Cache County Investigators. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study / M. Steinberg, H. Shao, P. Zandi [et al.]. – DOI 10.1002/gps.1858 // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 23, Iss. 2. – P. 170-177.
- 234 Can the Treatment of Hypertension in the Middle-Aged Prevent Dementia in the Elderly? / A. Coca, E. Monteagudo, M. Doménech [et al.]. – DOI 10.1007/s40292-016-0144-5 // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* – 2016. – Vol. 23, Iss. 2. – P. 97-104. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27075454/> (access date: 15.03.2022).
- 235 Caplan L. R. Binswanger' disease--revisited / L. R. Caplan // *Neurology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 626–633.

- 236 Cerebral microinfarcts: the invisible lesions / E. E. Smith, J. A. Schneider, J. M. Wardlaw, S. M. Greenberg // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11. – P. 272-282. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341035/> (access date: 15.03.2022).
- 237 Cerebrospinal fluid APOE levels: an endophenotype for genetic studies for Alzheimer's disease / C. Cruchaga, J. Kauwe, P. Nowotny [et al.]. – DOI 10.1093/hmg/dds296 // *Hum Mol Genet.* – 2012. – Vol. 21, Iss. 20. – P. 4558-4571. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22821396/> (access date: 15.03.2022).
- 238 Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the national heart, lung, and blood Institute twin study / C. DeCarli, B. L. Miller, G. E. Swan [et al.] // *Arch Neurol.* – 2001. – Vol. 58. – P. 643–647. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11295996/> (access date: 15.03.2022).
- 239 Cerebrovascular damage in late-life depression is associated with structural and functional abnormalities of subcutaneous small arteries / A. Burns, A. S. Greenstein, R. Paranthaman [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152801 // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56. – P. 734–740.
- 240 Chen R. A meta-analysis of epidemiological studies in depression of older people in The People's Republic of China / R. Chen, J. R. Copeland, L. Wei. – DOI 10.1002/(SICI)1099-1166(199910)14:10<821::AID-GPS21>3.0.CO;2-0 // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 1999. – Vol. 14. – P. 821-830.
- 241 Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study / T. Mura, C. Proust-Lima, T. Akbaraly [et al.]. – DOI 10.1016/j.euroneuro.2012.05.004. 22705064 // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 212-223.
- 242 CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia / A. Di Carlo, M. Lamassa, M. Baldereschi [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000263132.99055.0d // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68, Iss. 22. – P. 1909-1916. – URL: <https://n.neurology.org/content/68/22/1909.long> (access date: 15.03.2022).

- 243 Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease / M. Gandi, V. Isella, P. Melzi [et al.] // *Movement Disorders*. – 2002. – Vol. 17, Iss. 2. – P. 366-371.
- 244 Clinician's manual on mild cognitive impairment / J. Golomb, A. Kluger, P. Garrard [et al.]. – London : Science Press Ltd, 2001. – 56 p.
- 245 Cohen C. I. Very late-onset schizophrenia-like psychosis: positive findings but questions remain unanswered / C. I. Cohen // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5, Iss. 7. – P. 528–529.
- 246 Cole M. G. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis / M. G. Cole, N. Dendukuri. – DOI 10.1176/appi.ajp.160.6.1147 // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 1147-1156.
- 247 Connection between self-stigma, adherence to treatment, and discontinuation of medication / D. Kamaradova, K. Latalova, J. Prasko [et al.] // *Patient Preference and Adherence*. – 2016. – Vol. 10. – P. 1289-1298.
- 248 Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature / P. T. Nelson, I. Alafuzoff, E. H. Bigio [et al.] // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2012. – Vol. 71. – P. 362-381. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487856/> (access date: 15.03.2022).
- 249 Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample / E. D. Huey, J. J. Manly, M. X. Tang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jalz.2012.10.014 // *Alzheimers Dement*. – 2013. – Vol. 9. – P. 632-639. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933297> (access date: 15.03.2022).
- 250 CSF biomarkers of Alzheimer disease “Noncognitive” outcomes / C. M. Roe, A. M. Fagan, E. A. Grant [et al.]. – DOI 10.1212/01.wnl.0000436940.78152.05 // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81, Iss. 23. – P. 2028-2031. – URL: <https://n.neurology.org/content/81/23/2028> (access date: 15.03.2022).
- 251 Cummings J. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients / J. Cummings // *Neurology*. – 1997. – Vol. 48, Suppl. 6. – P. 10-16.

- 252 Decreased C-reactive protein levels in alzheimer disease / S. E. O'Bryant, S. C. Waring, V. Hobson [et al.]. – DOI 10.1177/0891988709351832 // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2010. – Vol. 23. – P. 49-53. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933496/> (access date: 15.03.2022).
- 253 Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis / J. Witlox, L. S. Eurelings, J. F. de Jonghe [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 304, Iss. 4. – P. 443-451.
- 254 Dementia prevention, intervention, and care / G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 390, Iss. 10113. – P. 2673-2734.
- 255 Depression and antidepressants as potential risk factors in dementia: a systematic review and meta-analysis of 18 longitudinal studies / J. Y. C. Chan, K. K. L. Yiu, T. C. Y. Kwok [et al.] // J Am Med Direct Assoc. – 2019. – Vol. 20, Iss. 3. – P. 279–286.
- 256 Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis / R. L. Ownby, E. Crocco, A. Acevedo [et al.]. – DOI 10.1001/archpsyc.63.5.530 // Arch Gen Psychiatry. – 2006. – Vol. 63. – P. 530-538.
- 257 Desmond D. Vascular dementia: a construct in evolution / D. Desmond // Cerebrovasc Brain Metab Res. – 1996. – Vol. 8. – P. 296-325.
- 258 Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium / I. G. McKeith, B. F. Boeve, D. W. Dickson [et al.] // Neurology. – 2017. – Vol. 89, Iss. 1. – P. 88-100.
- 259 Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 / American Psychiatric Association. – Fifth edition. – Washington, DC : Amer Psychiatric Pub Incorporated, 2013. – 992 p.
- 260 Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients / B. V. Chilovi, M. Conti, M. Zanetti [et al.] // Dement Geriatr Cogn Disord. – 2009. – Vol. 27. – P. 390-398.
- 261 Disease management for co-morbid depression and anxiety in diabetes mellitus: design of a randomised controlled trial in primary care / C. H. Stoop, V. R. Spek, V. J. Pop, F. Pouwer. – DOI 10.1186/1471-2296-12-139 // BMC Fam Pract. – 2011.

- Vol. 12. – P. 139. – Published: Dec 15. –
 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22171804/>(access date: 15.03.2022).
- 262 Djernes J. K. Prevalence and predictors of depression in population of elderly: a review / J. K. Djernes // *Acta Psychiatr Scand.* – 2006. – Vol. 113, Iss. 5. – P. 372–387.
- 263 Djernes J. K. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review / J. K. Djernes. – DOI 10.1111/j.1600-0447.2006.00770.x // *Acta Psychiatr Scand.* – 2006. – Vol. 113. – P. 372-387.
- 264 Does cognitive impairment impact adherence? A systematic review and meta-analysis of the association between cognitive impairment and medication non-adherence in stroke / D. Rohde, N. A. Merriman, F. Doyle [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0189339 // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, Iss. 12. – P. e0189339. – Published: Dec 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220386/> (access date: 15.03.2022).
- 265 Early cognitive change in the general population: how do different definitions work? / B. C. M. Stephan, F. E. Matthews, I. G. McKeith [et al.]. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2007.01386.x // *J Am Geriatr Soc.* – 2007. – Vol. 55. – P. 1534-1540.
- 266 Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY) / F. B. Waldorff, D. V. Buss, A. Eckermann [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.e4693 // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – P. e4693. – Published: Jul 17. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22807076/>(access date: 15.03.2022).
- 267 Elderly depression in India: An emerging public health challenge / M. Pilia, M. Bairwa, N. Kumar [et al.] // *Australas Med J.* – 2013. – Vol. 6, Iss. 3. – P. 107-111.
- 268 Elevated CSF Tau is associated with psychosis in Alzheimer's disease / J. Koppel, S. Sunday, J. Buthorn [et al.]. – DOI 10.1176/appi.ajp.2013.13040466 // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – P. 1212-1213. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084821/>(access date: 15.03.2022).

- 269 Emotional status in patients with controlled hypertensive / I. A. Makarova, B. D. Tsygankov, I. S. Loginova, S. A. Shamov // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2020. – Vol. 50, Iss. 1. – P.57-62.
- 270 Englund E. Neuropathology of white matter lesions on vascular cognitive impairment / E. Englund // *Cerebrovascular Diseases*. – 2002. – Vol. 13. – P. 11-15.
- 271 Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia / E. K. Perry, A. F. Fairbrain, R. Perry [et al.] // *J. Neurochim*. – 1990. – Vol. 55. – P. 1454-1456.
- 272 Exploring the prevalence and variance of cognitive impairment, pain, neuropsychiatric symptoms and ADL dependency among persons living in nursing homes; a cross-sectional study / S. Björk, C. Juthberg, M. Lindkvist [et al.]. – DOI [10.1186/s12877-016-0328-9](https://doi.org/10.1186/s12877-016-0328-9) // *BMC Geriatrics*. – 2016. – Vol. 16, Article number: 154.
- 273 Exposure to antidepressant medication and the risk of incident dementia / A. Kodesh, S. Sandin, A. Reichenberg [et al.] // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2019. – Vol. 27, Iss. 11. – P. 1177-1188.
- 274 Folstein M. F. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *Journal of Psychiatric Research*. – 1975. – Vol. 12, Iss. 3 – P. 189-198.
- 275 Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community / J. J. Manly, M. X. Tang, N. Schupf [et al.] // *Ann Neurol*. – 2008. – Vol. 63. – P. 494-506.
- 276 Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimer's disease / N. Siafarikas, G. Selbaek, T. Fladby [et al.]. – DOI [10.1017/S1041610217001879](https://doi.org/10.1017/S1041610217001879) // *Int Psychogeriatr*. – 2018. – Vol. 30, Iss. 1. – P. 103-113.
- 277 Functional outcome in delusional Alzheimer disease patients: a systematic review / C. E. Fischer, N. P. Verhoeff, K. Churchill, T. A. Schweizer. – DOI [10.1159/000194659](https://doi.org/10.1159/000194659) // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2009. – Vol. 27. – P. 105-110.

- 278 Gallo J. J. Activities of daily living and instrumental activities of daily living assessment / J. J. Gallo, G. J. Paveza // Handbook of Geriatric Assessment / Ed. by J. J. Gallo, H. R. Bogner [et al.]. – 4th ed. – Massachusetts : Jones and Bartlett Publishers, 2006. – P. 193-240.
- 279 Gallo J. J. The epidemiology of common late-life mental disorders in the community: themes for the new century / J. J. Gallo, B. D. Lebowitz // Psychiatr Serv. – 1999. – Vol. 50, Iss. 9. – P. 1158–1166.
- 280 Glial fibrillary acidic protein in late life major depressive disorder: an immunocytochemical study / S. Davis, A. Thomas, R. Perry [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp.73.5.556 // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2002. – Vol. 73, Iss. 5. – P. 556-560. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12397151/> (access date: 05.03.2022).
- 281 Golomb J. Mild cognitive impairment: historical development and summary of research / J. Golomb, A. Kluger, S. H. Ferris. – DOI 10.31887/DCNS.2004.6.4/jgolomb // Dialogues in clinical neuroscience. – 2004. – Vol. 6, Iss. 4. – P. 351-367. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181818/> (access date: 15.03.2022).
- 282 Graf C. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale / C. Graf // American Journal of Nursing. – 2008. – Vol. 108, Iss. 4. – P. 53-62.
- 283 Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium / P. H. Robert, F. R. Verhey, E. J. Byrne [et al.]. – DOI 10.1016/j.eurpsy.2004.09.03 // Eur Psychiatry. – 2005. – Vol. 20, Iss. 7. – P. 490-496. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310680/> (access date: 15.03.2022).
- 284 Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton // Br J Med Psychol. – 1959. – Vol. 32. – P. 50-55.
- 285 Health status and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of published literature / H. Chang-Quan, Z. Xue-Mei, D. Bi-Rong [et al.]. – DOI 10.1093/ageing/afp187 // Age Ageing. – 2010. – Vol. 39. – P. 23-30.

- 286 Heritability of psychosis in Alzheimer disease / S. A. Bacanu, B. Devlin, K. V. Chowdari [et al.]. – DOI 10.1176/appi.ajgp.13.7.624 // Am J Geriatr Psychiatry. – 2005. – Vol. 13. – P. 624–627. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009739/> (access date: 15.03.2022).
- 287 Higher levels of psychological distress are associated with a higher risk of incident diabetes during 18 year follow-up: results from the British household panel survey / P. M. Mommersteeg, R. Herr, W. P. Zijlstra [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2458-12-1109 // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12. – P. 1109. – Published: Dec 23. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23259455/> (access date: 15.03.2022).
- 288 Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal / R. O. Roberts, D. S. Knopman, M. M. Mielke [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.000000000000055 // Neurology. – 2014. – Vol. 82, Iss. 4. – P. 317-325.
- 289 Homocysteine and depression in later life / P. Norman, O. P. Almeida, K. McCaul [et al.]. – DOI 10.1001/archpsyc.65.11.1286 // Arch Gen Psychiatry. – 2008. – Vol. 65. – P. 1286-1294.
- 290 Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade / C. R. Jr. Jack, D. S. Knopman, W. J. Jagust [et al.] // Lancet Neurol. – 2010. – Vol. 9. – P. 119-128. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20083042/> (access date: 15.03.2022).
- 291 Iadecola C. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension / C. Iadecola, R. F. Gottesman. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260 // Circ Res. – 2019. – Vol. 124, Iss. 7. – P. 1025-1044. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920929/> (access date: 15.03.2022).
- 292 Identification of Determinant Factors of Health-Related Quality of Life in Iranian Urban Population / V. Sajad, R. Aziz, A. Masoud [et.al.]. – DOI 10.15171/ijhr.2016.07 // International Journal of Hospital Research. – 2016. – Vol. 5, Iss. 1. – P. 35-40.
- 293 Impaired social cognition in mild Alzheimer disease / B. Bediou, I. Ryff, B. Mercier [et al.]. – DOI 10.1177/0891988709332939 // J Geriatr Psychiatry Neurol.

– 2009. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 130-140. –

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321881/> (access date: 15.03.2022).

- 294 Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community / J. J. Manly, S. Bell-McGinty, M. X. Tang [et al.] // Arch Neurol. – 2005. – Vol. 62. – P. 1739-1746.
- 295 Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment / P. H. Robert, C. Berr, M. Volteau [et al.]. – DOI 10.1097/JGP.0b013e31817e73db // Am J Geriatr Psychiatry. – 2008. – Vol. 16, Iss. 9. – P. 770-776.
- 296 In vivo synaptic density loss is related to tau deposition in amnesic mild cognitive impairment / H. Vanhaute, J. Ceccarini, L. Michiels [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000009818 // Neurology. – 2020. – Vol. 95, Iss. 5. – P. e545-e553.
- 297 Increased familial risk of the psychotic phenotype of Alzheimer disease / R. A. Sweet, V. L. Nimgaonkar, B. Devlin [et al.]. – DOI 10.1212/wnl.58.6.907 // Neurology. – 2002. – Vol. 58. – P. 907-911. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11914406/> (access date: 15.03.2022).
- 298 Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression / M. A. Rapp, M. Schnaider-Beeri, D. Purohit [et al.] // Am J Geriatr Psychiatry. – 2008. – Vol. 16. – P. 168-174.
- 299 Increased striatal dopamine (D2/D3) receptor availability and delusions in Alzheimer disease / S. Reeves, R. Brown, R. Howard, P. Grasby. – DOI 10.1212/01.wnl.0000341932.21961.f3 // Neurology. – 2009. – Vol. 72. – P. 528-534. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204262/> (access date: 15.03.2022).
- 300 Interactive effects of diabetes and impaired kidney function on cognitive performance in old age: a population-based study / Z. Yin, Z. Yan, Y. Liang [et al.]. – DOI 10.1186/s12877-016-0193-6 // BMC geriatrics. – 2016. – Vol. 16. – P. 7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4710025/> (access date: 15.03.2022).
- 301 Kwak Y. Late-onset psychosis; is it real? / Y. Kwak, Y. Yang, M.-S. Koo // Dement Neurocogn Disord. – 2015. – Vol. 14, Iss.1. – P. 1–11.

- 302 Lang U. E. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia / U. E. Lang, C. Linnemann. – DOI 10.3389/fphar.2020.00279 // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. – P. 279. – Published: Mar 13. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32231570/> (access date: 15.03.2022).
- 303 Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies / B. S. Diniz, M. A. Butters, S. M. Albert [et al.] // Br J Psychiatry. – 2013. – Vol. 202, Iss. 5. – P. 329–335.
- 304 Liew T. M. A 4-Item case-finding tool to detect dementia in older persons / T. M. Liew. – DOI 10.1016/j.jamda.2019.06.015 // J Am Med Dir Assoc. – 2019. – Vol. 20, Iss. 12. – P. 1529-1534.
- 305 Liew T. M. Developing a brief neuropsychological battery for early diagnosis of cognitive impairment / T. M. Liew // J Am Med Direct Assoc. – 2019. – Vol. 20, Iss. 8. – P. e1011-e1020.
- 306 Liew T. M. Symptom clusters of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and their comparative risks of dementia: a cohort study of 8530 older persons / T. M. Liew // J Am Med Director Assoc. – 2019. – Vol. 20, Iss. 8. – P. e1051-e1059.
- 307 Liew T. M. The Optimal short version of Montreal cognitive assessment in diagnosing mild cognitive impairment and dementia / T. M. Liew. – DOI 10.1016/j.jamda.2019.02.004 // J Am Med Dir Assoc. – 2019. – Vol. 20, Iss. 8. – P. 1055.e1-1055.e8. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861019302300> (access date: 15.03.2022).
- 308 Liew, T. M. Neuropsychiatric symptoms in cognitively normal older persons, and the association with Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia / T. M. Liew. – DOI 10.1186/s13195-020-00604-7 // Alz Res Therapy. – 2020. – Vol. 12, Article number: 35. – URL: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-020-00604-7> (access date: 15.03.2022).

- 309 Lopez O. L. Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects / O. L. Lopez, J. T. Becker, R. A. Sweet. – DOI 10.1080/13554790490896893 // *Neurocase*. – 2005. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 65-71.
- 310 Mariani E. Mild cognitive impairment: a systematic review / E. Mariani, R. Monastero, P. Mecocci // *J Alzheimers Dis*. – 2007. – Vol. 12. – P. 23-35.
- 311 Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study: Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population / G. M. Savva, J. Zaccai, F. E. Matthews. – DOI 10.1192/bjp.bp.108.049619 // *Br J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 194. – P. 212-219.
- 312 Medication adherence in Alzheimer's disease: The mediator role of mindfulness / S. Lima, M. Gago, C. Garrett [et al.] // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2016. – Vol. 67. – P. 92-97.
- 313 Melamed E. Neurobehavioral abnormalities in Parkinson's disease / E. Melamed // *Movement disorders* / ed. by R. L. Watts, W. C. Koller. – New York : McGraw-Hill, 1997. – P. 257-262.
- 314 Mental and Behavioral Disturbances in Dementia: Findings From the Cache County Study on Memory in Aging / C. G. Lyketsos, M. Steinberg, J. T. Tschanz [et al.]. – DOI 10.1176/appi.ajp.157.5.708 // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 708-714.
- 315 Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study / M. Kivipelto, E. L. Helkala, T. Hänninen [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 56, Iss. 12. – P. 1683-1688.
- 316 Mild behavioral impairment in Parkinson's disease is associated with altered corticostriatal connectivity / S. Lang, E. J. Yoon, M. Kibreab [et al.]. – DOI 10.1016/j.nicl.2020.102252 // *Neuroimage Clin*. – 2020. – Vol. 26. – P. 102252. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279019/>(access date: 15.03.2022).
- 317 Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease / F. Portet, P. J. Ousset, P. J. Visser [et al.]. – DOI 10.1136/jnnp.2005.085332 // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006. –

Vol. 77, Iss. 6. – P. 714-718. – URL: <https://jnnp.bmj.com/content/77/6/714.long>
(access date: 15.03.2022).

- 318 Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials / M. Grundman, R. C. Petersen, S. H. Ferris [et al.]. – DOI 10.1001/archneur.61.1.59 // Arch Neurol. – 2004. – Vol. 61, Iss. 1. – P. 59-66.
- 319 Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community / R. C. Petersen, P. Aisen, B. F. Boeve [et al.] // Ann Neurol. – 2013. – Vol. 74. – P. 199-208. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23686697/>(access date: 15.03.2022).
- 320 Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease / K. Palmer, L. Backman, B. Winblad, L. Fratiglioni // Am J Geriatr Psychiatry. – 2008. – Vol.16. – P. 603-611.
- 321 Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions / D. A. Bennett, J. A. Schneider, J. L. Bienias [et al.] // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 834-841. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15753419/> (access date: 15.03.2022).
- 322 Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study / M. Ganguli, H. H. Dodge, C. Shen, S. T. DeKosky // Neurology. – 2004. – Vol. 63. – P. 115-121. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249620/>(access date: 15.03.2022).
- 323 Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment / B. Winblad, K. Palmer, M. Kivipelto, [et al.] // J Intern Med. – 2004. – Vol. 256. – P. 240-246. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15324367/>(access date: 15.03.2022).
- 324 Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome / R. C. Petersen, G. E. Smith, S. C. Waring [et al.]. – DOI 10.1001/archneur.56.3.303 // Arch. Neurol. – 1999. – Vol. 56, Iss. 3. – P. 303-308. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10190820/>(access date: 15.03.2022).
- 325 Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates / A. Ward, H. M. Arrighi, S. Michels [et al.] // Alzheimers Dement. – 2012. – Vol. 8. – P. 14-21.

- 326 Mild cognitive impairment: longterm course of four clinical subtypes / A. Busse, A. Hensel, U. Gühne [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67. – P. 2176-2185.
- 327 Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+) / A. Busse, J. Bischof, S. J. Riedel-Heller [et al.] // *Br J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 182. – P. 449-454.
- 328 Mild worry symptoms predict decline in learning and memory in healthy older adults: A 2-year prospective cohort study / R. H. Pietrzak, P. Maruff, M. Woodward [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 20. – P. 266-275.
- 329 Mitchell A. J. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies / A. J. Mitchell, M Shiri-Feshki // *Acta Psychiatr Scand*. – 2009. – Vol. 119. – P. 252-265.
- 330 Mitchell A. J. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis / A. J. Mitchell, M. Shiri-Feshki // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2008. – Vol. 79. – P. 1386-1391.
- 331 Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons / J. A. Schneider, Z. Arvanitakis, W. Bang, D. A. Bennett // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 2197-2204.
- 332 Moderating effect of APOE ϵ 4 on the relationship between sleep-wake cycle and brain β -amyloid / J. Y. Hwang, M. S. Byun, Y. M. Choe [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000005193 // *Neurology* Mar. – 2018. – Vol. 90, Iss. 13. – P. e1167-e1173. – URL: <https://n.neurology.org/content/90/13/e1167>(access date: 15.03.2022).
- 333 Modrego P. J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing demerntia of Alzheimer type: A prospective color study / P. J. Modrego, J Ferrandez // *Arch Neurol*. – 2004. – Vol. 61. – P. 1290-1293.
- 334 Morisky D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med Care*. – 1986. – Vol. 24, Iss. 1. – P. 67-74.

- 335 Morris J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR). Current version and scoring rules / J. C. Morris. – DOI 10.1212/WNL.43.11.2412-a // *Neurology* Nov. – 1993. – Vol. 43, Iss. 11. – P. 2412-2412-a.
- 336 Neurobiological substrates underlying the effect of genomic risk for depression on the conversion of amnesic mild cognitive impairment / Q. Lee, J. Xu, W. Qin [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awy277 // *Brain*. – 2018. – Vol. 141, Iss. 12. – P. 3457-3471. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445590/> (access date: 15.03.2022).
- 337 Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease differ significantly from neurofibrillary tangle-predominant dementia / N. J. Janocko, K. A. Brodersen, A. I. Soto-Ortolaza [et al.]. – DOI 10.1007/s00401-012-1044-y // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol. 124, Iss. 5. – P. 681-692. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22968369/> (access date: 15.03.2022).
- 338 Neurophysiological evidence of posteriorcortical alterations in premanifest Huntington's: An event-related brain potentials study of face and face-like objects processing / S. Martinez-Horta, J. Perez-Perez, A. Horta-Barba [et al.] // *Movement disorders*. – 2016. – Vol. 31. – P. 368-369.
- 339 Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum / L. P. Wadsworth, N. Lorus, N. J. Donovan [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2012. – Vol. 34. – P. 96-111.
- 340 Neuropsychiatric symptoms and regional neocortical atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / M. S. Rafii, C. S. Taylor, H. T. Kim [et al.]. – DOI 10.1177/1533317513507373 // *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* – 2014. – Vol. 29. – P. 159-165. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24164929/> (access date: 15.03.2022).
- 341 Neuropsychiatric symptoms and risk of progression to Alzheimer's disease among mild cognitive impairment subjects / S. Dietlin, M. Soto, V. Kiyasova [et al.] // *J Alzheimers Dis.* – 2019. – Vol. 70, Iss. 1. – P. 25–34.
- 342 Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment / Z. Ismail, E. E. Smith, Y. Geda [et al.] // *Alzheimers Dement.* – 2016. – Vol. 12, Iss. 2. – P. 195-202.

- 343 Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study / M. E. Peters, S. Schwartz, D. Han [et al.]. – DOI 10.1176/appi.ajp.2014.14040480 // Am. J. Psychiatry. – 2015. – Vol. 172, Iss. 5. – P. 460-665.
- 344 Neuropsychiatric symptoms as risk factors for progression from CIND to dementia: the Cache County Study / M. E. Peters, P. B. Rosenberg, M. Steinberg [et al.] // Am J Geriatr Psychiatry. – 2013. – Vol. 21, Iss. 11. – P. 1116-1124.
- 345 Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future / Y. E. Geda, L. S. Schneider, L. N. Gitlin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jalz.2012.12.001 // Alzheimers Dement. – 2013. – Vol. 9. – P. 602-608. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562430/>(access date: 15.03.2022).
- 346 Neuropsychiatric symptoms in amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment / L. Rozzini, B. V. Chilovi, M. Conti [et al.]. – DOI 10.1159/000111133 // Dement Geriatr Cogn Disord. – 2008. – Vol. 25. – P. 32-36.
- 347 Neuropsychiatric symptoms, endophenotypes and syndromes in late-onset Alzheimer's disease: Focus on APOE gene / F. Panza, D. Seripa, G. D'Onofrio [et al.] // Int J Alzheimers Dis. – 2011. – Article ID: 721457. – 14 p. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21559196/>(access date: 15.03.2022).
- 348 New DSM-V neurocognitive disorders criteria and their impact on diagnostic classifications of mild cognitive impairment and dementia in a memory clinic setting / L. Tay, W. S. Lim, M. Chan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jagp.2015.01.004 // Am J Geriatr Psychiatry. – 2015. – Vol. 23, Iss. 8. – P. 768-779.
- 349 NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease / C. R. Jr. Jack, D. A. Bennett, K. Blennow [et al.] // Alzheimers Dement. – 2018. – Vol. 14, Iss. 4. – P. 535-562.
- 350 Nilufer T. Gene expression endophenotypes: a novel approach for gene discovery in Alzheimer's disease / T. Nilufer // Mol Neurodegen. – 2011. – Vol. 3. – P. 1-14. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21569597/>(access date: 15.03.2022).

- 351 Noelker L. S. Sidney Katz, MD: A New Paradigm for Chronic Illness and Long-Term Care / L. S. Noelker, R. Browdie. – DOI 10.1093/geront/gnt086 // *The Gerontologist*. – 2013. – Vol. 54, Iss. 1. – P. 13-20.
- 352 O'Regan C. Mental health and cognitive function / C. O'Regan, H. Cronin, R. A. Kenny // First results from the Irish longitudinal study on ageing (TILDA) / ed. by A. Barrett, G. Savva [et al.]. – Dublin, 2011. – URL: [https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=First+results+from+the+Irish+longitudinal+study+on+ageing+\(TILDA\)+Dublin&author=C+O%E2%80%99Regan&author=H+Cronin&author=RA+Kenny&publication_year=2011&\(access_date:15.03.2022\)](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=First+results+from+the+Irish+longitudinal+study+on+ageing+(TILDA)+Dublin&author=C+O%E2%80%99Regan&author=H+Cronin&author=RA+Kenny&publication_year=2011&(access_date:15.03.2022)).
- 353 O'Brien J. Behavioral symptoms in vascular cognitive impairment and vascular dementia / J. O'Brien. – DOI 10.1017/S1041610203009098 // *Int Psychogeriatr*. – 2003. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 133-138.
- 354 Olafsdóttir M. Mental disorders among elderly people in primary care: the Linköping study / M. Olafsdóttir, J. Marcusson, I. Skoog // *Acta Psychiatr Scand*. – 2001. – Vol. 104. – P. 12-18. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11437744>(access date: 15.03.2022).
- 355 Osborne H. The relationship between pre-morbid personality and challenging behaviour in people with dementia: A systematic review / H. Osborne, J. Simpson, G. Stokes. – DOI 10.1080/13607861003713208 // *Aging Ment Health*. – 2010. – Vol. 14, Iss. 5. – P. 503-515. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20480417/>(access date: 15.03.2022).
- 356 Patterns of hippocampal atrophy differ among Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and late-life depression / S. Washizuka, T. Joko, D. Sasayama [et al.]. – DOI 10.1111/psyg.12176 // *Psychogeriatrics*. – 2016. – Vol. 16, Iss. 6. – P. 355-361. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756596/>(access date: 15.03.2022).
- 357 Perry V.H. Microglial priming in neurodegenerative disease / V. H. Perry, C. Holmes // *Nat Rev Neurol*. – 2014. – Vol. 10. – P. 217-224.

- 358 Personality traits and behavioural and psychological symptoms in patients with mild cognitive impairment / M. Mendez Rubio, J. P. Antonietti, A. Donati [et al.] // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2013. – Vol. 35, Iss. 1-2. – P. 87-97. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23364170/>(access date: 15.03.2022).
- 359 Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol / I. Rouch, J. Dorey, N. Boublay [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2318-14-110 // *BMC Geriatr.* – 2014. – Vol. 14. – P. 110. – URL: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-14-110#ref-CR18> (access date: 15.03.2022).
- 360 Petersen R. C. Conceptual overview / R. C. Petersen, J. C. Morris // *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease.* – New York : Oxford University Press, 2003. – P. 1-14. – URL: <https://psycnet.apa.org/record/2003-04753-001>(access date: 15.03.2022).
- 361 Petersen R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity / R. C. Petersen. – DOI 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x // *J Intern Med.* – 2004. – Vol. 256, Iss. 3. – P. 183-194.
- 362 Petersen R. C. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 Wartenberg lecture / R. C. Petersen. – DOI 10.1212/WNL.0000000000006088 // *Neurology* Aug. – 2018. – Vol. 91, Iss. 9. – P. 395-402. – URL: <https://n.neurology.org/content/91/9/395>(access date: 15.03.2022).
- 363 Petersen R.C. Mild cognitive impairment: transition from aging to Alzheimer's disease / R. C. Petersen // *Alzheimer's disease: advances in etiology, pathogenesis and therapeutics* / ed. by K. Iqbal, S. S. Sisodia [et al.]. – West Sussex, England : John Wiley & Sons, 2001. – P. 141-151.
- 364 Phenomenology and clinical correlates of delusions in Alzheimer disease / R. Mizrahi, S. E. Starkstein, R. Jorge [et al.] // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2006. – Vol. 14, Iss. 7. – P. 573-581.

- 365 Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment / R. D. Terry, E. Masliah, D. P. Salmon [et al.]. – DOI 10.1002/ana.410300410 // *Ann Neurol.* – 1991. – Vol. 30. – P. 572-580. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1789684/>(access date: 15.03.2022).
- 366 Poststroke dementia / D. Leys, H. Hénon, M. A. Mackowiak-Cordoliani, F. Pasquier. – DOI 10.1016/S1474-4422(05)70221-0 // *Lancet Neurol.* – 2005. – Vol. 4, Iss. 11. – P. 752-759. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16239182/>(access date: 15.03.2022).
- 367 Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology / R. C. Petersen, O. Lopez, M. J. Armstrong [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000004826 // *Neurology.* – 2018. – Vol. 90, Iss. 3. – P. 126-135.
- 368 Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria / B. Dubois, H. Hampel, H. H. Feldman [et al.]. – DOI 10.1016/j.jalz.2016.02.002 // *Alzheimers Dement.* – 2016. – Vol. 12. – P. 292-323. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27012484/>(access date: 15.03.2022).
- 369 Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease / K. Palmer, A. K. Berger, R. Monastero [et al.] // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – P. 1596-1602.
- 370 Premorbid personality and behavioral and psychological symptoms in probable Alzheimer disease / N. Archer, R. G. Brown, S. J. Reeves [et al.]. – DOI 10.1097/01.JGP.0000232510.77213.10 // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2007. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 202-213. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17322133/> (access date: 15.03.2022).
- 371 Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1 / O. L. Lopez, W. J. Jagust, S. T. DeKosky [et al.] // *Arch Neurol.* – 2003. – Vol. 60. – P. 1385-1389.
- 372 Prevalence and distribution of cognitive impairment no dementia (CIND) among the aged population and the analysis of socio-demographic characteristics: the

- community-based cross-sectional study / M. Fei, Y. C. Qu, T. Wang [et al.] // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* – 2009. – Vol. 23. – P. 130-138. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474570/>(access date: 05.03.2022).
- 373 Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population / J. E. Graham, K. Rockwood, B. L. Beattie [et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1793-1796.
- 374 Prevalence of depressive disorders in the elderly / A. Barua, M. K. Ghosh, N. Kar [et al.] // *Ann Saudi Med.* – 2011. – Vol. 31, Iss. 6. – P. 620–624.
- 375 Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden / F. Sheikh, Z. Ismail, M. E. Mortby [et al.]. – DOI 10.1017/S104161021700151X // *Int Psychogeriatr.* – 2018. – Vol. 30, Iss. 2. – P. 233-244. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28879833/>(access date: 15.03.2022).
- 376 Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging / R. C. Petersen, R. O. Roberts, D. S. Knopman [et al.] // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75. – P. 889-897.
- 377 Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects / T. Hanninen, M. Hallikainen, S. Tuomainen [et al.] // *Acta Neurol.Scand.* – 2002. – Vol. 106. – P. 148-154.
- 378 Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study / Y. E. Geda, R. O. Roberts, D. S. Knopman [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65. – P. 1193-1198.
- 379 Prevalence of preclinical Alzheimer disease Comparison of current classification systems / S. Kern, H. Zetterberg, J. Kern [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000005476 // *Neurology.* – 2018. – Vol. 90, Iss. 19. – P. e1682-e1691. – URL: <https://n.neurology.org/content/90/19/e1682>(access date: 05.03.2022).
- 380 Recent publications from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Reviewing progress toward improved AD clinical trials / M. W. Weiner, D. P Veitch, P. S. Aisen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jalz.2016.11.007 // *Alzheimers Dement.* – 2017.

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526016331247?via%3Dihub>(access date: 15.03.2022).

- 381 Reinhardt M. M. Late-life psychosis: diagnosis and treatment / M. M. Reinhardt, C. I. Cohen // *Curr Psychiatry Rep.* – 2015. – Vol. 17, Iss. 2. – P. 1.
- 382 Revisiting criteria for psychosis in Alzheimer's disease and related dementias: toward better phenotypic classification and biomarker research / C. E. Fischer, Z. Ismail, J. M. Youakim [et al.]. – DOI 10.3233/JAD-190828 // *J Alzheimers Dis.* – 2020. – Vol. 73, Iss. 3. – P. 1143–1156. – URL: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad190828> (access date: 15.03.2022).
- 383 Risk factors for medication nonadherence in older adults with cognitive impairment who live alone / M. C. Tairney, T. Thiruchselvam, G. Naglie [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry.* – 2012. – Vol. 27, Iss. 12. – P. 1275-1282.
- 384 Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific / S. Artero, M. L. Ancelin, F. Portet [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2008. – Vol. 79. – P. 979-984.
- 385 Risk profiles for mild cognitive impairment vary by age and sex: the Sydney memory and ageing study / P. S. Sachdev, D. M. Lipnicki, J. Crawford [et al.] // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2012. – Vol. 20. – P. 854-865.
- 386 Ritchie impairment / R. C. Petersen, R. Doody, A. Kurz [et al.]. – DOI 10.1001/archneur.58.12.1985 // *Arch Neurol.* – 2001. – Vol. 58. – P. 1985-1992.
- 387 Rodda J. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine / J. Rodda, S. Morgan, Z. Walker // *Int. Psychogeriatr.* – 2009. – Vol. 21. – P. 813-824.
- 388 Ropacki S. A. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003 / S. A. Ropacki,

- D. V. Jeste. –DOI 10.1176/appi.ajp.162.11.2022 // Am J Psychiatry. – 2005. – Vol. 162. – P. 2022-2030.
- 389 Rosa M. A. Evaluation of the factors interfering with drug treatment compliance among Brazilian patients with schizophrenia / M. A. Rosa, M. A. Marcolin, H. Elkis // Revista Brasileira de Psiquiatria. – 2005. – Vol. 27, Iss. 3. – P. 178-184.
- 390 Rosenberg G. A. Inflammation and white matter damage in vascular cognitive impairment / G. A. Rosenberg // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 20-23.
- 391 Rosness T. A. Frontotemporal Dementia: An Updated Clinician's Guide / T. A. Rosness, K. Engedal, Z. Chemali. – DOI 10.1177/0891988716654986 // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2016. – Vol. 29, Iss. 5. – P. 271-280.
- 392 Savage C. R. Neuropsychology of subcortical dementias / C. R. Savage. – DOI 10.1016/s0193-953x(05)70352-x // The Psychiatric clinics of North America. – 1997. – Vol. 20. – P. 911-931.
- 393 Seitz D. Prevalence of psychiatric disorders among older adults in long-term care homes: a systematic review / D. Seitz, N. Purandare, D. Conn. – DOI 10.1017/S1041610210000608 // Int Psychogeriatr. – 2010. – Vol. 22. – P. 1025-1039.
- 394 Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia / K. Rascovsky, J. R. Hodges, D. Knopman [et al.] // Brain. – 2011. – Vol. 134, Iss. 9. – P. 2456-2477.
- 395 Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease / S. Gakraborty, J. C. Lennon, S. A. Malkaram [et al.]. – DOI 10.1016/j.neulet.2019.03.050 // Neurosci Lett. – 2019. – Vol. 704. – P. 36-44. – URL: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946928/\(access date: 15.03.2022\).251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946928/(access date: 15.03.2022).251)
- 396 Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Specifically Associated with Memory Performance among Alzheimer's Disease Cases / S. E. O'Bryant, V. L. Hobson, J. R. Hall [et al.] // Dement Geriatr Cogn Disord. – 2010. – Vol. 31. – P. 31-36. – URL: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21135555\(access date: 15.03.2022\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21135555(access date: 15.03.2022)).
- 397 Structural MRI correlates of apathy symptoms in older persons without dementia AGES-Reykjavik Study / A. M. Gruol, M. I. Geerlings, S. Sigurdsson [et al.]. – DOI

- 10.1212/WNL.0000000000000378 // Neurology. – 2014. – Vol. 82, Iss. 18. – P. 16281635.
- 398 Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group / L. Smaal, D. J. Veltman, T. G. van Erp [et al.]. – DOI 10.1038/mp.2015.69 // Mol Psychiatry. – 2016. – Vol. 21, Iss. 6. – P. 806-812. – URL: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26122586/?dopt\(access date: 15.03.2022\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26122586/?dopt(access%20date:15.03.2022)).
- 399 Subcortical infarcts, Alzheimer's disease pathology, and memory function in older persons / J. A. Schneider, P. A. Boyle, Z. Arvanitakis [et al.]. – DOI 10.1002/ana.21142 // Ann Neurol. – 2007. – Vol. 62, Iss. 1. – P. 59-66. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17503514/>
- 400 Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease / S. E. Starkstein, G. Petracca, E. Chemerinski, J. Kremer // Am J Psychiatry. – 2001. – Vol. 158. – P. 872-877.
- 401 Tagariello P. Depression and apathy in dementia: Same syndrome or different constructs? A critical review / P. Tagariello, P. Girardi, M. Amore // Arch Gerontol Geriatr. – 2008. – Vol. 49. – P. 246-249.
- 402 Tagariello P. Depression and apathy in dementia: Same syndrome or different constructs? A critical review / P. Tagariello, P. Girardi, M. Amore // Arch Gerontol Geriatr. – 2008. – Vol. 49. – P. 246-249.
- 403 Taragano F. E. Mild behavioral impairment: A prodromal stage of dementia / F. E. Taragano, R. F. Allegri, C. Lyketsos. – DOI 10.1590/S1980-57642009DN20400004 // Dement. Neuropsychol. – 2008. – Vol. 2, Iss. 4. – P. 256-260.
- 404 Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study / D. J. Vinkers, J. Gussekloo, M. L. Stek [et al.]. – DOI: 10.1136/bmj.38216.604664.DE // BMJ. – 2004. – Vol. 329. – P. 881.
- 405 The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis / J. Moraros, C. Nwankwo, S. B. Patten, D. D. Mousseau. – DOI 10.1002/da.22584 // Depress Anxiety. – 2017. – Vol. 34, Iss. 3. – P. 217-226. – URL: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029715/\(access date: 15.03.2022\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029715/(access%20date:15.03.2022)).

- 406 The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease / P. B. Rosenberg, M. M. Mielke, B. S. Appleby [et al.] // *Am J Geriatric Psychiatry*. – 2013. – Vol. 21, Iss. 7. – P. 685-695.
- 407 The concept of FDG-PET endophenotype in Alzheimer's disease / E. H. During, F. M. Elahi, L. Mosconi, M. J. de Leon. – DOI 10.1007/s10072-011-0633-1 // *Neurol Sci*. – 2011. – Vol. 32. – P. 559-569. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21630036/>
- 408 The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients / M. S. Beerli, P. Werner, M. Davidson, S. Noy. – DOI 10.1002/gps.490 // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2002. – Vol. 17. – P. 403-408.
- 409 The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup / G. M. McKhann, D. S. Knopman, H. Chertkow [et al.] // *Alzheimers Dement*. – 2011. – Vol. 7. – P. 263-269. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514250/>(access date: 15.03.2022).
- 410 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 / M. S. Albert, S. T. DeKosky, D. Dickson, [et al.]. – DOI [10.1016/j.jalz.2011.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008) // *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. – 2011. – Vol. 7, Iss. 3. – P. 270-279. – URL: <https://doi.org/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312027/#S2title> (access date: 05.03.2022).
- 411 The effect of a structured intervention on caregivers of patients with dementia and problem behaviors: a randomized controlled pilot study / A. Nobili, E. Riva, M. Tettamanti [et al.] // *Alzheimer Dis Assoc Disord*. – 2004. – Vol. 18. – P. 75-82.
- 412 The effect of person-centred dementia care to prevent agitation and other neuropsychiatric symptoms and enhance quality of life in nursing home patients: a 10-

- month randomized controlled trial / A. M. Rokstad, J. Rosvik, O. Kirkevold [et al.] // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2013. – Vol. 36. – P. 340-353.
- 413 The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon. – DOI 10.1212/wnl.55.11.1621 // *Neurology.* – 2000. – Vol. 55, Iss. 11. – P. 1621-1626.
- 414 The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia / B. Reisberg, S. H. Ferris, M. J. de Leon, T. Crook. – DOI 10.1176/ajp.139.9.1136 // *Am J Psychiatry.* – 1982. – Vol. 139, Iss. 9. – P. 1136-1139.
- 415 The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease / E. Dursun, D. Gezen-Ak, H. Hanağası [et al.] // *J Neuroimmunol.* – 2015. – Vol. 283. – P. 50-57.
- 416 The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian [et al.]. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2005. – Vol. 53, Iss. 4 – P. 695-699.
- 417 The MRI brain correlates of depressed mood, anhedonia, apathy, and anergia in older adults with and without cognitive impairment or dementia / H. Levretsky, L. Zheng, M. W. Weiner [et al.]. – DOI 10.1002/gps.2030 // *International journal of geriatric psychiatry.* – 2008. – Vol. 23, Iss. 10. – P. 1040-1050.
- 418 The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia / J. L. Cummings, M. Mega, K. Gray [et al.] // *Neurology.* – 1994. – Vol. 44, Iss. 12. – P. 2308-2314.
- 419 The prevalence of mental disorders in older people in Western countries – a meta-analysis / J. Volkert, H. Schulz, M. Härter [et al.] // *Ageing Res Rev.* – 2013. – Vol. 12. – P. 339-353. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23000171/>(access date: 15.03.2022).
- 420 The psychotic phenomenon in probable Alzheimer's disease: A positron emission tomography study / O. L. Lopez, G. Smith, J. T. Becker [et al.]. – DOI

- 10.1176/jnp.13.1.50 // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2001. – Vol. 13. – P. 50-55. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207329/>(access date: 15.03.2022).
- 421 The relationship of excess cognitive impairment in MCI and early Alzheimer's disease to the subsequent emergence of psychosis / E. A. Weamer, J. E. Emanuel, D. Varon [et al.]. – DOI 10.1017/S1041610208007734 // Int Psychogeriatr. – 2008. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 78-85. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18814807/>(access date: 15.03.2022).
- 422 The role of homocysteine in multisystem age-related problems: A systematic review / A. Hashmi, H. K. Kuo, F. A. Sorond [et al.]. – DOI 10.1093/gerona/60.9.1190 // J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. – 2005. – Vol. 60. – P. 1190-1201.
- 423 The Role of Vitamin D in Cognitive Disorders in Older Adults / J. Gold, A. Shoaib, G. Gorthy, G. T. Grossberg. – DOI 10.17925/USN.2018.14.1.41 // US Neurology. – 2018. – Vol. 14, Iss. 1. – P. 41-46.
- 424 The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease / M. S. Mega, J. L. Cummings, T. Fiorello, J. Gornbein. – DOI 10.1212/WNL.46.1.130 // Neurology. – 1996. – Vol. 46, Iss. 1. – P. 130-135. – URL: <https://psycnet.apa.org/record/1996-02510-002>(access date: 15.03.2022).
- 425 Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / R. A. Sperling, P. S. Aisen, L. A. Beckett [et al.] // Alzheimers Dement. – 2011. – Vol. 7. – P. 280-292. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514248> (access date: 15.03.2022).
- 426 Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers / C. R. Jr. Jack, D. S. Knopman, W. J. Jagust [et al.] // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12. – P. 207-216. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332364/>(access date: 15.03.2022).
- 427 Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early Alzheimer disease in the cardiovascular health study / J. E. Emanuel, O. L. Lopez, P. R. Houck [et al.]. – DOI 10.1097/JGP.0b013e3181e446c8 // The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. –

2011. – Vol. 19, Iss. 2. – P. 160–168. –
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3000865/> (access date: 15.03.2022).
- 428 Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Literature / M. Defrancesco, J. Marksteiner, W. W. Fleischhacker, I. Blasko. – DOI 10.1093/ijnp/pyv055 // The international journal of neuropsychopharmacology. – 2015. – Vol. 18, Iss. 10. – P. pyv055. –
URL: <https://academic.oup.com/ijnp/article/18/10/pyv055/623836> (access date: 05.03.2022).
- 429 Variability in medication taking is associated with cognitive performance in nondemented older adults / J. Austin, K. Klein, N. Mattek, J. Kaye // Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring. – 2017. – Vol. 6. – P. 210-213.
- 430 Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / P. B. Gorelick, A. Scuteri, S. E. Black [et al.]. – DOI 10.1161/STR.0b013e3182299496 // Stroke. – 2011. – Vol. 42, Iss. 9. – P. 2672-2713.
- 431 Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop / G. C. Román, T. K. Tatemichi, T. Erkinjuntti [et al.]. – DOI 10.1212/wnl.43.2.250 // Neurology. – 1993. – Vol. 43, Iss. 2. – P. 250-260. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8094895/> (access date: 15.03.2022).
- 432 Vascular depression consensus report – a critical update / H. J. Alzenstein, A. Baskys, M. Boldrini [et al.]. – DOI 10.1186/s12916-016-0720-5 // BMC Med. – 2016. – Vol. 14, Article number: 161. – Published: 03 November. – URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0720-5> (access date: 05.03.2022).
- 433 Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' neuropsychological test battery in the Uniform Data Set (UDS) / S. Weintraub, L. Besser, H. H. Dodge [et al.] // Alzheimer Dis Assoc Disord. – 2018. – Vol. 32, Iss. 1. – P. 10-17.

- 434 Vieta E. DSM-5.1. / E. Vieta. – DOI 10.1111/acps.12624 // *Acta Psychiatr Scand.* – 2016. – Vol. 134, Iss. 3. – P. 187-188.
- 435 Vink D. Risk factors for anxiety and depression in the elderly: a review / D. Vink, M. J. Aartsen, R. A. Schoevers. – DOI 10.1016/j.jad.2007.06.005 // *J Affective Disord.* – 2008. – Vol. 106. – P. 29-44.
- 436 Walsh D. M. A beta oligomers – a decade of discovery / D. M. Walsh, D. J. Selkoe. – DOI 10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x // *J Neurochem.* – 2007. – Vol. 101. – P. 1172-1184. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17286590/>(access date: 15.03.2022).
- 437 Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness / D. I. Velligan, M. Sajatovic, A. Hatch // *Patient Preference and Adherence.* – 2017. – Vol. 11. –P. 449-468.
- 438 World Population Ageing 2019: Highlights // Department of Economic and Social Affairs Population Division. United Nations. – New York, 2019. – 46 p. – URL: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>(access date: 15.03.2022).
- 439 Zuidema S. Prevalence and predictors of neuropsychiatric symptoms in cognitively impaired nursing home patients / S. Zuidema, R. Koopmans, F. Verhey. – DOI 10.1177/0891988706292762 // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 2007. – Vol. 20. – P. 41-49.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Карта стандартизованного описания участника исследования

«Синдром мягкого когнитивного снижения с психопатологическими симптомами
в пожилом возрасте»

1	№	Номер в исследовании
2	группа	Группа исследования
Паспортные данные		
3	возраст	Возраст на момент включения в исследование:
4	пол	Пол: 1-мужской; 2-женский
5	насл	Наследственное отягощение: 1- не отягощена; 2-отягощение со стороны близких родственников деменцией; 3-отягощение со стороны дальних родственников деменцией; 4-отягощение другими психическими расстройствами
6	премор	Преморбидные особенности личности: 1 – без особых характерологических признаков; 2 – параноидное расстройство личности; 3 – шизоидное расстройство личности; 4 – диссоциальное расстройство личности; 5 – эмоционально неустойчивое расстройство личности; 6 – истерическое расстройство личности; 7 – тревожное расстройство личности; 8 – расстройство личности неуточненное
7	Соп.сом	Сопутствующая соматическая патология: 1 – без признаков декомпенсации соматической патологии; 2 – патология сердечно-сосудистой системы; 3 – патология дыхательной системы; 4 – патология пищеварительной системы; 5 – патология мочевыделительной системы; 6 – патология системы крови; 7 – сахарный диабет; 8 – ожирение; 9 – кахексия; 10 – сочетание нескольких соматических заболеваний
8	Невр.	Неврологический анамнез: 1 – нет указаний на наличие неврологических расстройств в анамнезе; 2 – указания на перенесенные НМК (инсульт, преходящие НМК); 3 – указания на хроническую НМК; 4 – указания на эпилептиформные припадки; 5 – указания на ЧМТ в анамнезе; 6 – указания на другие неврологические заболевания в анамнезе
9	образов	Образование больного: 1 – высшее; 2 – незаконченное высшее; 3 – среднеспециальное; 4 – среднее; 5 – незаконченное среднее; 6 – начальное; 7 – малограмотный
10	Прем.соц.ст.	Преморбидный социальный статус: 1 – руководящая должность или высококвалифицированный труд; 2 – низкоквалифицированный труд; 3 – домохозяйка; 4 – пенсионер по возрасту; 5 – инвалид (другое психическое или соматическое заболевание); 6 – не работал
11	Соц.ст.	Социальный статус при обследовании: 1 – пенсионер по возрасту; 2 – инвалид 3 группы; 3 – инвалид 2 группы; 4 – инвалид 1 группы; 5 – другое
12	Сем.пол	Семейное положение при обследовании: 1 – женат; 2 – холост; 3 – вдов; 4 – разведен
13	проживает	С кем проживает: 1 – с супругом; 2 – с супругом и другими родственниками; 3 – в семье детей; 4 – в семье других родственников; 5 – одинок; 6 – другое; 7 – интернат, дом престарелых
Общие сведения о болезни		
14	диагноз	Диагноз по МКБ-10:
15	Возр.нач.	Возраст начала заболевания: 1 – 60 лет и менее; 2 – 61 – 65 лет; 3 – 66 – 70 лет; 4 – 71 – 75 лет; 5 – 76 – 80 лет; 6 – 81 – 85 лет; 7 – 86 лет и более
16	Темп дебют	Темп дебюта болезни: 1 – острое начало (часы-дни); 2 – подострое (дни-недели); 3 – постепенное (недели-месяцы)
17	Прод.болез	Продолжительность болезни (годы): 1 – менее года; 2 – 1 – 2 года; 3 – 3 – 5 лет; 4 – 5 – 7 лет; 5 – 8 и более лет
18	Наблюд.вр.	Наблюдение врачом до включения в настоящее исследование: 0 – не наблюдался; 1 – наблюдался терапевтом; 2 – наблюдался неврологом; 3 – наблюдался психиатром; 4 – совместно наблюдался неврологом и психиатром; 5 – другое
19	Терапия 1	Терапия до включения в настоящее исследование: 0 – нет лечения; 1 – симптоматическая терапия соматического сопутствующего заболевания; 2 – терапия основного психического расстройства; 3- сочетанная терапия 1+2

Клиническая характеристика состояния		
20	MMSE 1	Суммарный балл MMSE при первом обследовании: 1 – 28 – 30 баллов; 2 – 24 – 27 баллов; 3 – 20 – 23 балла; 4 – 15 – 19 баллов; 5 – 11 – 14 баллов; 6 – 0 – 10 баллов
Оценка когнитивных функций по MoCa		
21	MoCa1 балл	Суммарный балл MoCa при первом обследовании:
22	Пам1/1	Кратковременная память и вспоминание (5 слов) Непосредственное число воспроизведенных слов (1-5)
23	Пам1/2	Кратковременная память и вспоминание (5 слов) Число воспроизведенных слов через 5 мин (1-5)
24	Зрит1	Пространственно-зрительные функции: Рисование циферблата (3 балла) + копия трехмерного куба (1 балл)
25	Исп1	Исполнительские функции: рисование линии по пронумерованным точкам (1 балл) +задача на фонемическую беглость (1 балл)+ вербальную абстракцию на два объекта (2 балла)
26	Вним1	Внимание, концентрация и рабочая память: поддержка внимания (нахождение цели с помощью нажатия, 1 балл)+ последовательное вычитание (3 балла) +цифры вперед и назад (1 балл)
27	Реч1	Речевые функции: наименование рисунков (3 балла)+повторение 2-х синтаксически сложных предложений (2 балла)+задача на беглость (1 балл)
28	Абстр1	Абстрактное мышление: задача на описание сходства (2 балла)
29	Ориент1	Ориентировка во времени, пространстве: дата (3 балла)+место проведения теста (3 балла)
Оценка аффективного статуса		
30	НАМ-А1	Суммарный балл по шкале НАМ-А
31	НАМ-D1	Суммарный балл по шкале НАМ-D
<i>Структура психического расстройства (нейropsychологическая анкета NPI)</i>		
32	Бред	Бред: 0 – отсутствует; 1 – считает ли больной, что находится в опасности, что другие хотят обидеть его или обижают его? 2 – Полагает ли больной, что другие обворовывают его? 3 – полагает ли больной, что супруга изменяет ему? 4 – полагает ли больной, что члены его семьи, персонал (сотрудники учреждения, где он находится) или другие люди на самом деле не те за кого они себя выдают? 5 – полагает ли больной, что изображенные на телеэкране или в журнале лица на самом деле присутствуют в комнате(пытается ли он как-то взаимодействовать с ними)? 6 – считает ли больной, что с ним происходят какие-либо другие необычные вещи?
33	Бред част	Частота: 0 – отсутствует; 1 – < чем один раз в неделю; 2 – около одного раза в неделю; 3 – несколько раз в неделю, но реже, чем каждый день; 4 – не<одного раза в неделю.
34	Бред выр	Выраженность: 0 – отсутствует; 1 – легкая, симптом присутствует, но практически не влияет на поведение больного или влияет незначительно (не вызывает заметного внутреннего напряжения); 2 – умеренная, симптом влияет на поведение больного, вызывает заметное напряжение, результатом чего могут быть необычные или странные поступки; 3 – тяжелая, симптом вызывает сильное психическое напряжение, практически полностью определяя необычное или странное поведение больного.
35	Галл	Галлюцинации: 0 – отсутствуют; 1 – ведет ли больной себя так, будто слышит «голоса» или описывает слышимые голоса? 2 – Ведет ли больной беседы с людьми, которых на самом деле рядом нет? 3 – Видит ли больной, чего на самом деле нет или ведет себя так, будто видит что-то, чего на самом деле нет? 4 – Чувствует ли запахи, которые не чувствуют другие? 5 – описывает ли больной какие-либо ощущения на коже или ведет себя так, как если бы он ощущал, что по нему что-то ползает или прикасается к нему? 6 – говорит ли больной или ведет себя так, как если бы испытывал вкус чего-то, чего на самом деле нет? 7 – описывает ли больной какие-либо другие необычные ощущения?
36	Галл част	Заполнять аналогично п. 33
37	Галл выр	Заполнять аналогично п. 34
38	Ажит	Ажитация/агрессия: 0 – отсутствует; 1 – бывает ли больной недоволен при попытках осуществить уход за ним или сопротивляется при проведении таких процедур как купание или переодевание? 2 – хочет ли больной всегда все делать по-своему? 3 – бывает ли больной несговорчивым (когда с ним практически невозможно сотрудничать), оказывает сопротивление попыткам помочь ему? 4 – наблюдаются ли у больного иные формы поведения, которые делают его тяжелым для ухода? 5 – кричит ли больной, громко шумит или гневно бранится? 6 – хлопает ли больной дверью, пинает мебель, швыряет вещи? 7 – бывают ли у больного периоды, когда он дерется (может

		ударить, толкнуть других)? 8 – есть у больного какие-нибудь другие проявления агрессии или возбуждения?
39	Ажит част	Заполнять аналогично п. 33
40	Ажитвыр	Заполнять аналогично п. 34
41	Депр	Депрессия/дисфория: 0 – отсутствует; бывает ли больной слезливым? 2 – носят ли его высказывания депрессивный характер, выглядит ли он или ведет себя так, как депрессивный? 3 – стремится ли он лечь или говорит, что чувствует упадок сил? 4 – высказывал ли больной мысли, что он – плохой человек или заслуживает наказания? 5 – выглядит ли он несколько потерянным, говорит, что у него нет будущего? 6 – высказывает ли больной мысли, что он – бремя семье или что семье было бы лучше без него? 7 – высказывает ли больной мысли о желании умереть или наложить на себя руки? 8 – демонстрирует ли он какие-либо другие признаки депрессии (подавленности) или печали?
42	Депр част	Заполнять аналогично п. 33
43	Депрвыр	Заполнять аналогично п. 34
44	Тревог	Тревога: 0 – отсутствует; 1 – высказывает ли больной опасения по поводу запланированных событий, таких как свидания или визиты родственников? 2 – есть ли у него периоды, когда он испытывает дрожь в тела, невозможность расслабиться или чувство большого напряжения? 3 – бывают ли периоды, когда он без какой-либо объяснимой причины, а только вследствие своего психического состояния испытывает одышку, чувство нехватки воздуха? 4 – жалуется ли он на ощущение пустоты или замирания в области желудка, или учащенное сердцебиение, которые являются следствием его психического («нервного») состояния? 5 – избегает ли он определенных мест или ситуаций, которые усугубляют его психическое состояние, таких как встречи с друзьями или участие в мероприятиях, проводимых в палате? 6 – нервничает ли он, расстраивается, когда остается один, без тех кому доверяет? 7 – держивает ли он родных, персонал около себя, чтобы не оставаться одному? 7 – демонстрирует ли он какие-либо другие проявления тревоги?
45	Тревог част	Заполнять аналогично п. 33
46	Тревог выр	Заполнять аналогично п. 34
47	Эйфор	Подъем настроения/эйфория: 0 – отсутствует; 1 – производит ли больной впечатление, что он чувствует себя необычно хорошо (счастливым)? Находит ли он смешным то, что другие смешным не находят? 3 – производит ли он впечатление человека с детским (ребяческим) чувством юмора со склонностью неуместно хихикать или смеяться? 4 – отпускает ли он шуточки или говорит такое, что не выглядит забавным для других, но кажется забавным ему? 5 – играет ли он в детские игры с тем, чтобы позабавиться? 6 – демонстрирует ли он какие-либо другие признаки чрезмерно выраженного благополучия или чрезмерного счастья?
48	Эйфор част	Заполнять аналогично п. 33
49	Эйфорвыр	Заполнять аналогично п. 34
50	Апат	Апатия/равнодушие: 0 – отсутствует; 1 – не потерял ли больной интерес к тому, что происходит вокруг него? 2 – не наблюдается ли у него недостатка инициативы для того, что начать общение? 3 – не наблюдается ли у больного недостаточности эмоциональных реакций, которые можно было бы ожидать от него? 4 – не потерял ли больной интерес к друзьям или членам семьи? 5 – не проявляет ли он меньшую увлеченность (заинтересованность) по отношению к сфере его обычных интересов? 6 – сидит ли больной тихо, безучастно, не обращая внимания на происходящее вокруг него? 7 – наблюдаются ли у больного какие-либо другие признаки безразличия оп отношению новых видов деятельности?
51	Апат част	Заполнять аналогично п. 33
52	Апатвыр	Заполнять аналогично п. 34
53	Растор	Расторможенность: 0 – отсутствует; 1 – поступает ли больной импульсивно, не думая о последствиях? 2 – ведет ли он беседы с совершенно незнакомыми людьми, как будто он знает их? 3 – говорит ли он людям что-то грубое или ранящее их чувства? 4 – говорит ли он что-то неприличное или вставляет неуместные замечания сексуального содержания? 5 – ведет ли он открытые обсуждения, касающиеся очень интимных или частных вопросов, которые обычно не обсуждаются при посторонних? 6 – не пристает ли он к другим с неуместными ласками, прикосновениями, объятиями? Не пытается ли делать это неприемлемым способом? 7 – не выявляются ли какие-либо другие признаки потеря контроля над собственными побуждениями?
54	Растор част	Заполнять аналогично п. 33
55	Расторвыр	Заполнять аналогично п. 34

56	Раздр	Раздражительность/неустойчивость настроения: 0 – отсутствует; 1 – является ли больной человеком с плохим характером, который легко выходит из себя по незначительному поводу? 2 – быстро ли у него меняется настроение, которое, будучи прекрасным, тут же становится злобным? 3 – наблюдаются ли у него внезапные вспышки злобы или ярости? 4 – не проявляет ли он нетерпеливости, когда с трудом переносит ситуацию отсрочки или ожидания запланированных мероприятий или других событий? 5 – легко ли он раздражается? 6 – спорит ли он или с ним трудно поладить? 7 – проявляет ли он какие-либо другие признаки возбудимости?
57	Раздр част	Заполнять аналогично п. 33
58	Раздрвыр	Заполнять аналогично п. 34
59	Аберр	Отклоняющееся от нормы моторное поведение (патологические виды двигательной активности): 0 – отсутствует; 1 – расхаживает ли больной бесцельно по помещению? 2 – открывает ли он неоднократно дверцы шкафов, выдвигает ящики, достает ли оттуда вещи снова и снова? 3 – то надевает, то снимает одежду? 4 – занят ли больной постоянно одноипшной деятельностью, например, тербит пуговицы, что-то подбирает, вяжет узлы? 5 – наблюдаются ли у него какие-либо виды стереотипной (повторяющейся) деятельности или «ритуалы», которыми он постоянно занят?
60	Аберр част	Заполнять аналогично п. 33
61	Аберрвыр	Заполнять аналогично п. 34
62	Ноч.пов	Расстройство сна и поведения в ночное время: 0 – отсутствует; 1 – имеет ли больной трудности при засыпании? 2 – встает ли он ночью? 3 – блуждает ли он, бродит, занят неуместной деятельностью среди ночи? 4 – одевается ли он посреди ночи, пытается выйти из дома, отделения? 5 – просыпается ли слишком рано? 6 – наблюдаются ли у него какие-либо другие виды ночной активности?
63	Ноч.пов част	Заполнять аналогично п. 33
64	Ноч.поввыр	Заполнять аналогично п. 34
65	Аппет	Расстройство аппетита и пищевого поведения: 0 – отсутствует; 1 – сниженный ли у больного аппетит? 2 – повышенный ли у него аппетит? 3 – теряет ли он вес? 4 – набирает ли он вес? 5 – отмечается ли у больного необычное пищевое поведение, например такое, что он кладет слишком много пищи в рот за один прием? 6 – изменились ли его предпочтения при выборе продуктов, например, желание есть слишком много сладкого или других специфических видов пищи? 7 – отмечается ли у него особое пищевое поведение, например, каждый день он ест одну и ту же пищу или принимает пищу исключительно в одной и той же последовательности? 8 – наблюдаются ли у него какие-либо другие изменения аппетита или пищевого поведения?
66	Аппет част	Заполнять аналогично п. 33
67	Аппетвыр	Заполнять аналогично п. 34
68	Общ сост	Шкала общего состояния Карновского: 0 – без признаков заболевания; 1 – активность сохранена, легкие симптомы заболевания; 2 – сохраняет активность с трудом, есть симптомы; 3 – обслуживает себя полностью, но нетрудоспособен; 4 – периодически нуждается в помощи, но обслуживает себя; 5 – нуждается в уходе и частой медицинской помощи; 6 – нуждается в постоянном уходе и медицинской помощи; 7 – тяжелое состояние, нуждается в госпитализации, но непосредственной угрозы для жизни нет; 8 – очень тяжелое состояние, нуждается в интенсивной терапии; 9 – умирающий больной
Оценка комплаенса		
69	Оком балл	Суммарный балл Общая комплаентность:
70	Экс.Оком	Экстенсивный показатель Общая комплаентность: 1- низкий уровень комплаентности (0-40); 2-средний уровень комплаентности (41-80); 3-высокий уровень комплаентности (81-120)
71	Ском балл	Суммарный балл Социальная комплаентность:
72	Экс.Ском	Экстенсивный показатель Социальная комплаентность: 1- не выраженный показатель комплаентного поведения (0-15); 2-средне-выраженный показатель комплаентного поведения (16-29); 3-значительно выраженный показатель комплаентного поведения (30-40)
73	Пком балл	Суммарный балл Поведенческая комплаентность:
74	Экс. Пком	Экстенсивный показатель Поведенческая комплаентность: 1- не выраженный показатель комплаентного поведения (0-15); 2-средне-выраженный показатель

		комплаентного поведения (16-29); 3-значительно выраженный показатель комплаентного поведения (30-40)
75	Эком балл	Суммарный балл Эмоциональная комплаентность:
76	Экс.Эком	Экстенсивный показатель Эмоциональная комплаентность: 1- не выраженный показатель комплаентного поведения (0-15); 2-средне-выраженный показатель комплаентного поведения (16-29); 3-значительно выраженный показатель комплаентного поведения (30-40)
Катамнестическая оценка состояния через 12 мес.		
77	Терапия2	Терапия в течение 12 мес.: 0 – нет лечения; 1 – симптоматическая терапия соматического сопутствующего заболевания; 2 – терапия основного психического расстройства; 3- сочетанная терапия 1+2
78	MMSE2	Суммарный балл MMSE при повторном обследовании через 12 мес.: 1 – 28 – 30 баллов; 2 – 24 – 27 баллов; 3 – 20 – 23 балла; 4 – 15 – 19 баллов; 5 – 11 – 14 баллов; 6 – 0 – 10 баллов
	Оценка когнитивных функций по MoCa	
79	MoCa2 балл	Суммарный балл MoCa при повторном обследовании через 12 мес.:
80	Пам2/1	Кратковременная память и вспоминание (5 слов) Непосредственное число воспроизведенных слов (1-5)
81	Пам2/2	Кратковременная память и вспоминание (5 слов) Число воспроизведенных слов через 5 мин (1-5)
82	Зрит2	Пространственно-зрительные функции: Рисование циферблата (3 балла) + копия трехмерного куба (1 балл)
83	Исп2	Исполнительские функции: рисование линии по пронумерованным точкам (1 балл) +задача на фонемическую беглость (1 балл)+ вербальную абстракцию на два объекта (2 балла)
84	Вним2	Внимание, концентрация и рабочая память: поддержка внимания (нахождение цели с помощью нажатия, 1 балл)+ последовательное вычитание (3 балла) +цифры вперед и назад (1 балл)
85	Реч2	Речевые функции: наименование рисунков (3 балла)+повторение 2-х синтаксически сложных предложений (2 балла)+задача на беглость (1 балл)
86	Абстр2	Абстрактное мышление: задача на описание сходства (2 балла)
87	Ориент2	Ориентировка во времени, пространстве: дата (3 балла)+место проведения теста (3 балла)
	Оценка аффективного статуса	
88	НАМ-А2	Суммарный балл по шкале НАМ-А
89	НАМ-D	Суммарный балл по шкале НАМ-D
Катамнестическая оценка состояния через 24 мес.		
90	Терапия3	Терапия в течение послед.12 мес.: 0 – нет лечения; 1 – симптоматическая терапия соматического сопутствующего заболевания; 2 – терапия основного психического расстройства; 3- сочетанная терапия 1+2
91	MMSE3	Суммарный балл MMSE при повторном обследовании через 24 мес.: 1 – 28 – 30 баллов; 2 – 24 – 27 баллов; 3 – 20 – 23 балла; 4 – 15 – 19 баллов; 5 – 11 – 14 баллов; 6 – 0 – 10 баллов
	Оценка когнитивных функций по MoCa	
92	MoCa3 балл	Суммарный балл MoCa при повторном обследовании через 24 мес.:
93	Пам3/1	Кратковременная память и вспоминание (5 слов) Непосредственное число воспроизведенных слов (1-5)
94	Пам3/2	Кратковременная память и вспоминание (5 слов) Число воспроизведенных слов через 5 мин (1-5)
95	Зрит3	Пространственно-зрительные функции: Рисование циферблата (3 балла) + копия трехмерного куба (1 балл)
96	Исп3	Исполнительские функции: рисование линии по пронумерованным точкам (1 балл) +задача на фонемическую беглость (1 балл)+ вербальную абстракцию на два объекта (2 балла)
97	Вним3	Внимание, концентрация и рабочая память: поддержка внимания (нахождение цели с помощью нажатия, 1 балл)+ последовательное вычитание (3 балла) +цифры вперед и назад (1 балл)
98	Реч3	Речевые функции: наименование рисунков (3 балла)+повторение 2-х синтаксически сложных предложений (2 балла)+задача на беглость (1 балл)
99	Абстр3	Абстрактное мышление: задача на описание сходства (2 балла)

100	Ориент3	Ориентировка во времени, пространстве: дата (3 балла)+место проведения теста (3 балла)
	Оценка аффективного статуса	
101	НАМ-А3	Суммарный балл по шкале НАМ-А
102	НАМ-Д3	Суммарный балл по шкале НАМ-Д

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица 1.

Корреляционные связи между психопатологическими симптомами синдрома МСИ
(Spearman`sCorrelationCoefficient- r)

Симптом	Симптом								
	Бред	Галлюц	Ажитация	Депрессия	Тревога	Апатия	Раздр-сть/ неуст-сть настроения	Нарушение сна и ночного поведения	Нарушение аппетита и пищевое поведения
Бред	1,000	0,522**	0,373*	0,511***	0,209	-0,249	-0,264	0,114	-0,093
Галлюцинации	0,522**	1,000	-0,151	-0,319*	-0,392*	0,002	-0,179	0,049	0,041
Ажитация	-0,373*	-0,151	1,000	0,245	0,542***	-0,055	0,172	0,435**	0,164
Депрессия	0,511**	-0,319*	0,245	1,000	0,533**	0,328*	0,104	0,517**	0,563**
Тревога	0,209	-0,392*	0,542***	0,533**	1,000	-0,011	0,306*	0,651**	-0,149
Апатия	-0,249	0,002	-0,055	0,328*	-0,011	1,000	-0,177	-0,294	0,367*
Раздр-сть/ неуст-сть настроения	-0,264	-0,179	0,172	0,104	0,306*	-0,177	1,000	0,014	-0,077
Нарушение сна и ночного поведения	0,114	0,049	0,435**	0,517**	0,651**	-0,294	0,014	1,000	-0,044
Нарушение аппетита и пищевое поведения	-0,093	0,041	0,164	0,563**	-0,149*	0,367*	-0,077	-0,044	1,000

***- сильная корреляционная связь

** - средняя корреляционная связь

* - слабая корреляционная связь

Таблица 2.

Показатели когнитивных функций при различных психопатологических подтипах МСИ и в группе сравнения (исходная оценка) (Медиана)

Когнитивный показатель	Психопатологические подгруппы				Группа сравнения
	Аффективный	Психотический	Возбужденный	Поведенческий	
MMSE (суммарный балл)	26,000 (26,000÷ 27,000)	26,000 (26,000÷ 27,000)	26,000 (26,000÷ 27,000)	26,000 (25,250÷ 26,000)	26,000 (26,000÷ 27,000).
MoCa (суммарный балл)	21,000 (20,000÷ 22,000)	22,000 (21,000÷ 23,000)	21,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (19,500÷ 21,750)	21,000 (21,000÷ 22,000)
Кратковременная память и непосредственное воспоминание	4,000 (4,000÷ 4,000)	4,000 (4,000÷ 4,000)	4,000 (4,000÷ 4,000)	4,000 (4,000÷ 4,000)	4,000 (4,000÷ 4,000)
Кратковременная память и воспоминание, отставленное на 5 мин.	3,000 (2,000÷ 3,000)	1,000 (0,000÷ 3,000)*	3,000 (3,000÷ 3,000)	3,000 (2,000÷ 3,000)	3,000 (1,000÷ 3,000)
Пространственно-зрительные функции	2,000 (1,000÷ 2,000)	1,000 (1,000÷ 2,000)*	2,000 (1,000÷ 2,000)	2,000 (1,000÷ 2,000)	2,000 (1,000÷ 2,000)
Исполнительские функции	1,750 (0,000÷ 1,000)*	2,000 (1,000÷ 2,000)	1,000 (0,000÷ 1,000)	1,000 (1,000÷ 1,000)	1,000 (0,000÷ 2,000)
Внимание, концентрация и рабочая память	0,000 (0,000÷ 1,000)*	1,000 (0,000÷ 2,000)	0,000 (0,000÷ 0,000)*	0,000 (0,000÷ 0,000)*	0,000 (0,000÷ 2,000)
Речевые функции	5,000 (4,000÷ 5,000)	4,000 (4,000÷ 5,000)*	5,000 (5,000÷ 5,000)	5,000 (5,000÷ 5,000)	5,000 (4,000÷ 5,000)
Абстрактное мышление	1,000 (1,000÷ 2,000)	2,000 (1,000÷ 2,000)	1,000 (1,000÷ 2,000)*	1,000 (0,250÷ 1,750)*	2,000 (1,000÷ 2,000)
Ориентировка во времени, пространстве	6,000 (5,000÷ 6,000)	6,000 (5,000÷ 6,000)	5,000 (5,000÷ 6,000)	5,000 (5,000÷ 5,750)	6,000 (5,000÷ 6,000)

*p<0,05

Таблица 3.

Показатели субтестов шкалы MoCa у пациентов с амнестическим и
неамнестическим типами МСІ в группах исследования в динамике
(Медианы значений, Mann-Whitney Test)

Показатель	Амнестический тип МСІ			Неамнестический тип МСІ		
	Основная группа	Группа сравнения	P (Mann-Whitney Test)	Основная группа	Группа сравнения	P (Mann-Whitney Test)
	Количество пациентов в группе через 12 мес.			Количество пациентов в группе через 12 мес.		
	36	23	133	47		
Кратковременная память и непосредственное воспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,819	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,797
Кратковременная память и воспоминание, оставленное на 5 мин.	0,000 (0,000÷0,000)	2,000 (1,000÷2,000)	0,027	3,000 (3,000÷3,000)	3,000 (3,000÷3,000)	0,228
Пространственно-зрительные функции	0,000 (0,000÷1,000)	1,000 (0,000÷1,000)	0,030	2,000 (2,000÷2,000)	2,000 (2,000÷2,000)	0,011
Исполнительские функции	1,000 (0,000÷1,000)	1,000 (0,750÷1,000)	0,424	0,000 (0,000÷1,000)	0,000 (0,000÷1,000)	0,536
Внимание, концентрация и рабочая память	1,000 (0,000÷1,500)	2,000 (2,000÷2,000)	0,009	0,000 (0,000÷0,000)	0,000 (0,000÷0,000)	0,179
Речевые функции	2,750 (1,750÷3,000)	4,000 (3,000÷4,000)	0,000	4,500 (3,500÷5,000)	5,000 (5,000÷5,000)	0,000
Абстрактное мышление	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	0,976	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)	0,741
Ориентировка во времени, пространстве	4,000 (4,000÷5,000)	6,000 (5,000÷6,000)	0,000	5,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷6,000)	0,246
	Количество пациентов в группе через 24 мес.		P (Mann-Whitney Test)	Количество пациентов в группе через 24 мес.		P(Mann-Whitney Test)
	33	21		124	39	
Кратковременная память и непосредственное воспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	1,000	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,416
Кратковременная память и воспоминание, оставленное на 5 мин.	0,000 (0,000÷0,000)	1,000 (0,000÷1,000)	0,027	2,000 (1,000÷2,000)	3,000 (2,000÷3,000)	0,041

Пространствен но-зрительные функции	0,000 (0,000÷0,000)	1,000 (0,000÷1,000)	0,003	1,750 (0,500÷2,000)	2,000 (2,000÷2,000)	0,008
Исполнительск ие функции	1,000 (0,000÷1,000)	2,000 (2,000÷2,000)	0,045	0,000 (0,000÷0,000)	0,000 (0,000÷1,000)	0,023
Внимание, концентрация и рабочая память	0,750 (0,000÷1,000)	2,000 (2,000÷2,000)	0,007	0,000 (0,000÷0,000)	0,000 (0,000÷0,000)	0,204
Речевые функции	1,000 (1,000÷2,000)	3,000 (3,000÷4,000)	0,000	4,000 (3,000÷4,000)	5,000 (5,000÷5,000)	0,049
Абстрактное мышление	1,750 (0,750÷1,750)	2,000 (1,000÷2,000)	0,252	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)	0,789
Ориентировка во времени, пространстве	3,750 (3,000÷3,750)	5,000 (5,000÷5,000)	0,000	4,000 (4,000÷5,000)	5,000 (5,000÷6,000)	0,000

Таблица 4.

Катамнестическая оценка показателей когнитивных функций при различных психопатологических подтипах МСІ и в группе сравнения (через 12 месяцев)

(Медиана)

Когнитивный показатель	Психопатологические подгруппы				Группа сравнения
	Аффективный	Психотический	Возбуждения	Поведенческий	
MMSE (суммарный балл)	25,000* (23,250÷26,000)	24,500* (23,000÷25,500)	26,000 (25,000÷26,000)	25,000 (25,250÷26,000)	26,000(25,000÷26,000)
MoCa (суммарный балл)	20,000* (19,000÷21,000)	21,000 (19,000÷22,000)	21,000 (20,500÷22,250)	20,000 (19,000÷21,000)	21,000(19,000÷22,000)
Кратковременная память и непосредственное вспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин.	2,000* (2,000÷2,000)	1,000* (0,000÷2,000)	1,000* (0,000÷2,000)	3,000 (2,000÷3,000)	3,000 (2,000÷3,000)
Пространственно-зрительные функции	2,000 (1,000÷2,000)	1,000* (0,750÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)
Исполнительские функции	1,000* (0,000÷1,000)	1,500 (0,750÷2,000)	1,000 (0,000÷1,000)	1,000 (1,000÷1,000)	1,000 (,000÷2,000)
Внимание, концентрация и рабочая память	0,000* (0,000÷1,000)	0,500 (0,000÷2,000)	0,000* (0,000÷0,000)	0,000* (0,000÷0,000)	0,000 (0,000÷2,000)
Речевые функции	4,000* (4,000÷4,000)	4,000* (2,750÷5,000)	5,000 (4,000÷5,000)	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (5,000÷5,000)
Абстрактное мышление	1,000 (1,000÷2,000)	2,000 (0,750÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)	1,000* (0,250÷1,000)	1,000 (1,000÷2,000)
Ориентировка во времени, пространстве	5,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷5,250)	5,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (5,000÷6,000)

* $p < 0,05$

Таблица 5.

Катамнестическая оценка показателей когнитивных функций при различных психопатологических подтипах МСІ и в группе сравнения (через 24 месяца)
(Медиана)

Когнитивный показатель	Психопатологические подгруппы				Группа сравнения
	Аффективный	Психотический	Возбуждения	Поведенческий	
MMSE (суммарный балл)	23,000(22,000÷23,000)*	23,500(22,500÷25,500)*	22,000(22,000÷24,000)*	25,000(24,000÷25,250)	25,000(24,000÷26,000)
MoCa (суммарный балл)	18,000(16,000÷19,000)*	20,000(18,750÷21,250)	18,000(16,000÷19,000)*	19,500(18,750÷21,000)	21,000(18,000÷21,000)
Кратковременная память и непосредственное вспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин.	1,000 (0,750÷1,250)*	1,000 (0,000÷2,000)*	1,000 (0,000÷2,000)*	2,000 (1,000÷2,000)	3,000 (0,000÷3,000)
Пространственно-зрительные функции	2,000 (1,000÷2,000)	0,500 (0,000÷2,000)*	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (0,750÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)
Исполнительские функции	0,000 (0,000÷1,000)*	1,500 (,750÷2,000)	1,000 (,000÷1,000)	0,500 (0,000÷1,000)*	1,000 (0,000÷2,000)
Внимание, концентрация и рабочая память	0,000 (0,000÷1,000)*	0,500 (0,000÷2,000)	0,000 (0,000÷0,000)*	0,000 (0,000÷0,000)*	0,000 (0,000÷2,000)
Речевые функции	4,000 (4,000÷4,000)	3,500* (1,750÷5,000)	5,000 (4,000÷5,000)	5,000 (4,000÷5,000)	5,000 (3,250÷5,000)
Абстрактное мышление	0,500 (0,000÷1,000)*	2,000 (0,750÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (0,250÷1,000)	1,000 (1,000÷2,000)
Ориентировка во времени, пространстве	4,500 (4,000÷5,000)	5,000 (4,000÷5,250)	4,000 (4,000÷5,000)	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (5,000÷6,000)

*p<0,05

Таблица 6.

Динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективным подтипом МСИ (медиана, WilcoxonSignedRanks Test)

Когнитивный показатель	Период наблюдения			Р (исходная оценка - через 12 мес./исходная оценка-через 24 мес.)
	Исходная оценка	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	
MMSE (суммарный балл)	26,000 (26,000÷27,000)	25,000 (23,250÷26,000)	23,000 (22,000÷23,000)	0,000
MoCa (суммарный балл)	21,000 (20,000÷22,000)	20,000 (19,000÷21,000)	18,000 (16,000÷19,000)	0,000
Кратковременная память и непосредственное воспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,157/0,083
Кратковременная память и воспоминание, отставленное на 5 мин.	3,000 (2,000÷3,000)	2,000 (2,000÷2,000)	1,000 (0,750÷1,250)	0,000
Пространственно-зрительные функции	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	0,004/0,001
Исполнительские функции	1,000 (0,000÷1,000)	1,000 (0,000÷1,000)	0,000 (0,000÷1,000)	0,157/0,000
Внимание, концентрация и рабочая память	0,000 (0,000÷1,000)	0,000 (0,000÷1,000)	0,000 (0,000÷1,000)	0,059
Речевые функции	5,000 (4,000÷5,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,000
Абстрактное мышление	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)	0,500 (0,000÷1,000)	0,198/0,000
Ориентировка во времени, пространстве	6,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷6,000)	4,500 (4,000÷5,000)	0,000

Таблица 7.

Динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с психотическим подтипом МСИ (медиана, WilcoxonSignedRanks Test)

Когнитивный показатель	Период наблюдения			Р (исходная оценка - через 12 мес./исходная оценка-через 24 мес.)
	Исходная оценка	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	
MMSE (суммарный балл)	26,000 (26,000÷27,000)	24,500 (23,000÷25,500)	23,500 (22,500÷25,500)	0,000
MoCa (суммарный балл)	22,000 (21,000÷23,000)	21,000 (19,000÷22,000)	20,000 (18,750÷21,250)	0,001/0,000
Кратковременная память и непосредственное вспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	1,000/0,083
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин.	1,000 (0,000÷3,000)	1,000 (0,000÷2,000)	1,000 (0,000÷2,000)	0,025/0,000
Пространственно- зрительные функции	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (0,750÷2,000)	0,500 (0,000÷2,000)	0,083/0,001
Исполнительские функции	2,000 (1,000÷2,000)	1,500 (0,750÷2,000)	1,500 (0,750÷2,000)	0,157/0,000
Внимание, концентрация и рабочая память	1,000 (,000÷2,000)	0,500 (0,000÷2,000)	0,500 (0,000÷2,000)	0,187
Речевые функции	4,000 (4,000÷5,000)	4,000 (2,750÷5,000)	3,500 (1,750÷5,000)	0,002/0,000
Абстрактное мышление	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (0,750÷2,000)	2,000 (0,750÷2,000)	0,083
Ориентировка во времени, пространстве	6,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷5,250)	5,000 (4,000÷5,250)	0,008/0,000

Таблица 8.

Динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с подтипом МСІ
«возбуждение» (медиана, Wilcoxon Signed Ranks Test)

Когнитивный показатель	Период наблюдения			Р (исходная оценка - через 12 мес./исходная оценка-через 24 мес.)
	Исходная оценка	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	
MMSE (суммарный балл)	26,000 (26,000÷27,000)	26,000 (25,000÷26,000)	22,000 (22,000÷24,000)	0,066/0,42
MoCa (суммарный балл)	21,000 (21,000÷22,000)	21,000 (20,500÷22,250)	18,000 (16,000÷19,000)	0,0317/0,102
Кратковременная память и непосредственное воспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	1,000
Кратковременная память и воспоминание, отставленное на 5 мин.	3,000 (3,000÷3,000)	1,000 (0,000÷2,000)	1,000 (0,000÷2,000)	0,317
Пространственно-зрительные функции	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	0,0317/0,083
Исполнительские функции	1,000 (0,000÷1,000)	1,000 (0,000÷1,000)	1,000 (,000÷1,000)	1,000
Внимание, концентрация и рабочая память	0,000 (0,000÷0,000)	0,000 (0,000÷0,000)	0,000 (0,000÷0,000)	1,000
Речевые функции	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (4,000÷5,000)	5,000 (4,000÷5,000)	0,102
Абстрактное мышление	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)	1,000
Ориентировка во времени, пространстве	5,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷6,000)	4,000 (4,000÷5,000)	1,000/0,102

Таблица 9.

Динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с поведенческим подтипом МСІ (медиана, WilcoxonSignedRanks Test)

Когнитивный показатель	Период наблюдения			Р (исходная оценка - через 12 мес./исходная оценка-через 24 мес.)
	Исходная оценка	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	
MMSE (суммарный балл)	26,000 (25,250÷26,000)	25,000 (25,250÷26,000)	25,000 (24,000÷25,250)	0,059/0,038
MoCa (суммарный балл)	21,000 (19,500÷21,750)	20,000 (19,000÷21,000)	19,500 (18,750÷21,000)	0,102/0,059
Кратковременная память и непосредственное воспоминание	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	1,000
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин.	3,000 (2,000÷3,000)	3,000 (2,000÷3,000)	2,000 (1,000÷2,000)	1,000/0,0317
Пространственно-зрительные функции	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (0,750÷2,000)	1,000
Исполнительские функции	1,000 (1,000÷1,000)	1,000 (1,000÷1,000)	0,500 (0,000÷1,000)	1,000/0,157
Внимание, концентрация и рабочая память	0,000 (0,000÷0,000)	0,000 (0,000÷0,000)	0,000 (0,000÷0,000)	1,000
Речевые функции	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (4,000÷5,000)	1,000
Абстрактное мышление	1,000 (0,250÷1,750)	1,000 (0,250÷1,000)	1,000 (0,250÷1,000)	0,317
Ориентировка во времени, пространстве	5,000 (5,000÷5,750)	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (5,000÷5,000)	0,317

Таблица 10.

Оценка инструментальной деятельности участников с амнестическим и неамнестическим нейropsychологическими типами МСІ в динамике (Медиана, Mann-WhitneyTest, WilcoxonSignedRanksTest)

Показатель	Амнестический тип МСІ			Неамнестический тип МСІ		
	Основная Группа (n=44)	Группа сравнения (n=24)	Р (Mann- Whitne y Test)	Основная Группа (n=145)	Группа Сравнения (n=51)	Р (Mann- Whitne y Test)
Суммарный балл по шкале IADL(исходная оценка)	12,000 (11,250÷ 13,000)	13,000 (13,000÷ 16,000)	0,000	13,000 (13,000÷ 16,000)	16,000 (16,000÷ 16,000)	0,000
Суммарный балл по шкале IADL (повторная оценка через 12 мес.)	11,000 (10,000÷ 13,000)	14,500 (12,750÷ 16,000)	0,000	13,000 (11,000÷ 14,000)	16,000 (13,000÷ 16,000)	0,000
Суммарный балл по шкале IADL (повторная оценка через 24 мес.)	10,000 (9,000÷ 10,750)	15,000 (12,250÷ 16,000)	0,000	13,000 (9,000÷ 13,000)	16,000 (13,500÷ 16,000)	0,000
Р (WilcoxonSignedRanksTest) (сравнение исходная оценка-через 12 мес./сравнение исходная оценка-через 24 мес.)	0,000/0,000	0,026/0,039		0,000/0,000	0,000/0,001	

Таблица 11.

Динамическая оценка инструментальной активности участников
психопатологических подгрупп и группы сравнения (Медиана, Mann-
WhitneyTest, WilcoxonSignedRanksTest)

Показатель	Психопатологические подгруппы				Группа сравнения
	Аффективный	Психотически	Возбуждения	Поведенчески	
Суммарный балл по шкале IADL (исходная оценка)	13,000* (12,000÷16,000)	13,000* (13,000÷16,000)	13,000* (12,000÷16,000)	16,000 (13,000÷16,000)	16,000 (14,750÷16,000)
Суммарный балл по шкале IADL (повторная оценка через 12 мес.)	11,000* (9,000÷13,000)	12,000* (13,000÷14,000)	12,500* (10,750÷16,000)	14,000 (12,250÷16,000)	15,500 (13,000÷16,000)
Суммарный балл по шкале IADL (повторная оценка через 24 мес.)	10,000* (9,000÷13,000)	12,000* (10,000÷13,000)	11,000* (10,000÷16,000)	14,000 (12,250÷16,000)	15,000 (13,000÷16,000)
P (WilcoxonSignedRanksTest) (сравнение исходная оценка-через 12 мес./сравнение исходная оценка-через 24 мес.)	0,000/0,000	0,000/0,000	0,317/0,063	0,063/0,066	0,000/0,000

$p < 0,05$

Таблица 12.

Корреляционные связи между показателями инструментальной активности и
когнитивных функций участников исследования
(Spearman`s Correlation Coefficient- r)

Когнитивн. показатель	Суммарн. балл IADL	Пользование телефоном	Совершение покупок	Приготовление пищи	Ведение дом. хозяйства	Пользование транспортом	Прием ЛС	Ведение финансов
MMSE (суммарный балл)	-0,009/ 0,882	-0,023/ 0,716	-0,018/ 0,776	-0,008/ 0,738	0,021/ 0,505	0,010/ 0,828	-0,013/ 0,828	0,036/ 0,559
MoCa (суммарный балл)	-0,079/ 0,204	-0,012/ 0,850	-0,108/ 0,081	-0,027/ 0,662	-0,050/ 0,420	-0,063/ 0,305	0,026/ 0,679	0,049/ 0,430
Кратковременная память и непосредственное воспоминание	0,309/ 0,000*	0,045/ 0,466	0,337/ 0,000*	0,108/ 0,080	0,275/ 0,000*	-0,109/ 0,076	-0,086/ 0,164	0,143/ 0,020*
Пространственные зрительные функции	0,230/ 0,000*	0,020/ 0,743	0,219/ 0,000*	0,125/ 0,042	0,208/ 0,001*	0,203/ 0,001*	-0,053/ 0,389	0,153/ 0,013*
Исполнительские функции	-0,219/ 0,000*	-0,025/ 0,685	-0,214/ 0,000*	-0,114/ 0,065	0,019/ 0,764	-0,193/ 0,002*	0,031/ 0,180	-0,142/ 0,021*
Внимание, концентрация и рабочая память	-0,316/ 0,000*	-0,053/ 0,388	-0,334/ 0,000*	-0,109/ 0,079	-0,279/ 0,000*	-0,285/ 0,000*	0,083/ 0,180	-0,142/ 0,021*
Речевые функции	0,318/ 0,000*	0,051/ 0,412	0,330/ 0,000*	0,106/ 0,087	0,285/ 0,000*	0,293/ 0,000*	- 0,085/ 0,170	0,141/ 0,022*
Абстрактное мышление	-0,161/ 0,009*	-0,043/ 0,486	-0,195/ 0,002*	-0,062/ 0,318	-0,124/ 0,045*	-0,136/ 0,027*	0,066/ 0,286	-0,013/ 0,824
Ориентировка во времени, пространстве	-0,0178/ 0,004*	-0,047/ 0,446	-0,187/ 0,002*	-0,061/ 0,327	-0,148/ 0,016*	-0,159/ 0,010*	0,084/ 0,173	-0,004/ 0,953

Таблица 13.

Корреляционные связи между показателями инструментальной активности и когнитивных функций участников основной группы исследования
(Spearman`sCorrelationCoefficient- r)

Когнитивн. показатель	Суммарн. балл IADL	Пользование телефоном	Соверш-ие покупок	Приготов-ие пищи	Ведение дом. хозяйства	Польз-иетрансп-том	Прием ЛС	Вед-ие финансов
Бред	0,115/ 0,116	0,137/ 0,059	-0,089/ 0,223	0,038/ 0,602	0,097/ 0,210	0,092/ 0,2100	0,102/ 0,162	0,149/ 0,041*
Галлюцинации	-0,064/ 0,379	-0,053/ 0,466	-0,090/ 0,218	0,014/ 0,852	-0,019/ 0,793	-0,027/ 0,709	- 0,063/ 0,386	-0,014/ 0,843
Ажитация	0,155/ 0,034	-0,199/ 0,006*	0,059/ 0,421	-0,150/ 0,039*	0,134/ 0,066	0,116/ 0,112	0,183/ 0,012 *	0,248/ 0,001*
Депрессия	-0,109/ 0,137	-0,067/ 0,361	0,008/ 0,912	0,096/ 0,191	-0,186/ 0,010*	-0,164/ 0,024*	- 0,039/ 0,594	-0,016/ 0,826
Тревога	0,215/ 0,003	0,246/ 0,001*	-0,023/ 0,754	0,071/ 0,332	-0,222/ 0,002*	0,203/ 0,005*	0,249/ 0,001 *	0,285/ 0,000*
Апатия	-0,292/ 0,000*	-0,447/ 0,000*	0,072/ 0,327	-0,090/ 0,218	-0,315/ 0,000*	-0,281/ 0,000*	- 0,384/ 0,000 *	-0,444/ 0,000*
НАМ-А	0,245/ 0,001*	0,234/ 0,001*	-0,001/ 0,884	0,063/ 0,390	-0,270/ 0,000*	0,242/ 0,001*	0,242/ 0,001 *	0,305/ 0,000*
НАМ-D	-0,063/ 0,389	-0,037/ 0,616	-0,010/ 0,890	0,144/ 0,048*	-0,131/ 0,073	0,140/ 0,055	- 0,013/ 0,856	0,011/ 0,876

Таблица 14.

Корреляционные связи между отрицательной динамикой когнитивного расстройства и показателями функциональной активности пациентов (Spearman`s Correlation Coefficient- r).

Показатель	Выборка исследования (основная группа+группа сравнения)	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа		Группа сравнения	
				Амнест. тип	Неамн. Тип	Амнест. Тип	Неамн. Тип
Суммарн. балл IADL	0,337/0,000*	0,301/0,000*	0,159/0,220	0,402/0,017*	0,068/0,453	- 0,091/0,769	0,239/0,127
Пользование телефоном	0,107/0,109	0,032/0,691	0,113/0,386	0,128/0,465	- 0,030/0,742	- 0,194/0,427	0,189/0,132
Совершение покупок	0,302/0,000*	0,287/0,000*	0,095/0,466	0,088/0,614	0,134/0,137	- 0,033/0,894	0,150/0,343
Приготовление пищи	0,142/0,035*	0,163/0,040*	-	0,108/0,535	-	-	-
Ведение дом. хозяйства	0,318/0,000*	0,265/0,001*	0,026/0,842	0,110/0,530	0,104/0,248	- 0,112/0,648	0,092/0,563
Пользование транспортом	0,306/0,000*	0,259/0,001*	0,042/0,751	0,088/0,614	0,103/0,454	0,137/0,575	0,135/0,395
Прием ЛС	0,405/0,000*	0,397/0,000*	0,598/0,000*	0,088/0,614	0,469/0,000*	0,103/0,659	0,503/0,000*
Ведение финансов	0,133/0,049*	0,140/0,078	0,018/0,893	0,259/0,133	- 0,063/0,484	0,089/0,717	0,108/0,494

* $p < 0,05$

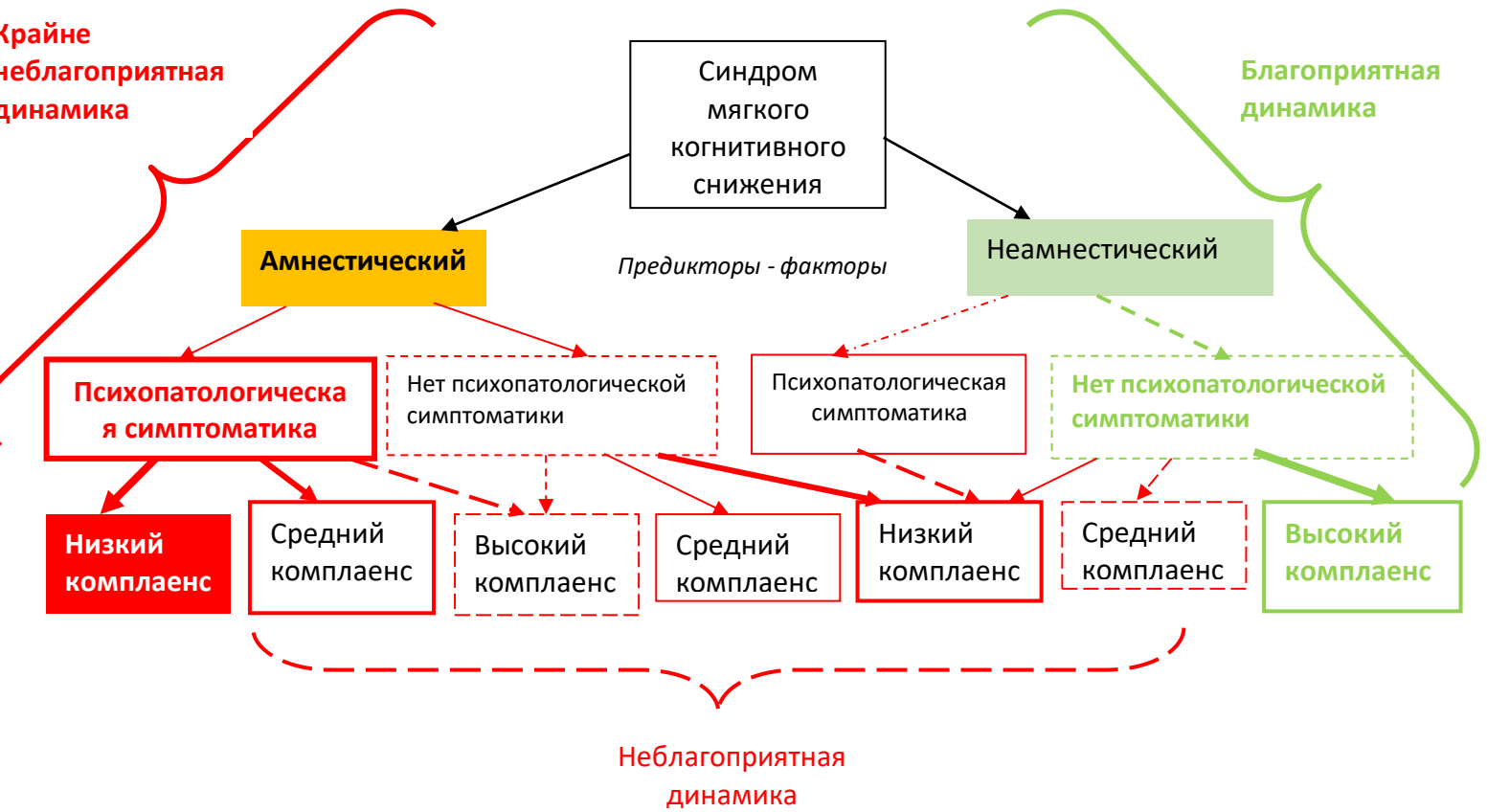
Таблица 15.

Состояние когнитивных функций у пациентов основной группы и группы сравнения при различной выраженности комплаенса (Медиана, Mann-Whitney Test)

Наименование когнитивной шкалы	Основная группа				Группа сравнения			
	Выраженность комплаенса			p	Выраженность комплаенса			p
	Низкий	Средне-выражен.	Высокий		Низкий	Средне-выражен.	Высокий	
MMSE (исходный показатель)	26,000 (26,000÷ 27,000)	26,000 (26,000÷ 27,000)	27,000 (26,000÷ 27,000)	0,727	26,000 (26,000÷ 27,000)	26,000 (26,000÷ 27,000)	25,500 (26,000÷ 27,000)	0,597
MoCa (исходный показатель)	21,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (20,000÷ 22,000)	22,000 (21,000÷ 22,000)	0,416	22,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (20,000÷ 22,000)	0,273
MMSE (через 12 мес.)	25,000 (24,000÷ 26,000)	25,000 (24,000÷ 26,000)	26,000 (25,250÷ 26,750)	0,762	25,000 (24,000÷ 26,000)	26,000 (26,000÷ 26,000)	26,000 (25,500÷ 26,500)	0,001
MoCa (через 12 мес.)	21,000 (19,000÷ 21,000)	21,000 (19,000÷ 22,000)	21,000 (20,000÷ 22,000)	0,231	20,000 (18,000÷ 22,000)	21,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (20,000÷ 22,000)	0,059
MMSE (через 24 мес.)	22,000 (21,000÷ 23,000)	23,000 (22,000÷ 25,000)	26,000 (25,000÷ 26,000)	0,000	24,000 (22,750÷ 25,000)	26,000 (24,000÷ 26,000)	26,000 (25,250÷ 26,000)	0,000
MoCa (через 24 мес.)	17,000 (16,000÷ 18,500)	19,000 (17,000÷ 20,500)	21,000 (20,000÷ 22,000)	0,000	18,000 (17,000÷ 21,000)	21,000 (21,000÷ 22,000)	21,000 (19,500÷ 21,000)	0,004

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Схема моделирования зависимости динамики течения синдрома МСІ



0,86 0.12	0,62 0.32	0,12 / 0.02	0,17 0.50	0,43 / 0,40 / 0.08	0,02 0.16	0,0 0.0
--------------	--------------	----------------	--------------	-----------------------	--------------	------------

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Комплексная терапия пациентов пожилого возраста с синдромом МСІ

