

МАНТАШОВА АННА МИХАЙЛОВНА

**НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ
И ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В АССОЦИАЦИИ
С УРОВЕНЕМ sRAGE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ
С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СОСУДИСТЫМИ
И СМЕШАННЫМИ СОСУДИСТО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ
КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь-2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина).

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Черкасова Вера Георгиевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ВПО «Уральский государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
заведующий кафедрой гериатрии ФПК и ПП

Мякотных Виктор Степанович

Доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ВПО «Кировская государственная
Медицинская академия» Минздрава России,
заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии

Бейн Борис Николаевич

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » 2014 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.psma.ru, www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « » августа 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мудрова Ольга Александровна

Актуальность. Когнитивные нарушения (КН) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины ввиду высокой распространенности и медико-социальной значимости [Qian L. 2012, Ferri C.P. 2005]. По данным зарубежных исследований, распространенность тяжелых КН среди лиц старше 65 лет составляет 5–12% [Godefroy O. 2003, Qian L. 2012]. В настоящее время в мире насчитывается около 24 млн. больных с деменцией и в следующие 20 лет прогнозируется рост их числа более чем вдвое [Cumming T. 2010, Qiu C. 2007, Sosa-Ortiz A.L. 2012]. Среди причин развития деменции наиболее частой является болезнь Альцгеймера (БА), которая обуславливает 60% всех случаев тяжелых КН [Яхно Н.Н. 2013]. Данные об истинной распространенности КН, вызванных сосудистым поражением мозга, и смешанных форм отсутствуют. Особое внимание исследователей привлекают смешанные когнитивные нарушения. Результаты патоморфологических исследований свидетельствуют о развитии наиболее частой формы смешанной деменции, характеризующейся сочетанием сосудистого и дегенеративного поражения мозга [Mikhailova N.M. 2008, Jellinger K.A. 2007]. Несмотря на многообразие причин КН, распознавание дифференциальных клинических и лабораторных маркеров остается во многом нерешенной проблемой [Reed B.R. 2007].

Так известно, что БА более чем в половине случаев манифестирует нарушениями памяти [Дамулин И.В. 2002, Яхно Н.Н. 2013, Caselli R.J. 2014], при этом заболеванию свойственен значительный нейропсихологический патоморфоз, который затрудняет диагностику. В нейропсихологическом профиле больных сосудистыми КН превалирует подкорково-лобная [Левин О.С. 2006, Galluzzi S. 2005, Staekenborg S. 2008], но трансформация нейропсихологической картины со временем мало изучена. Нейропсихологический профиль и динамика смешанных сосудисто-дегенеративных КН также остаются открытыми вопросами.

Роль биомаркеров в нозологической диагностике деменций окончательно не определена. Высокая стоимость, ограниченная доступность и инвазивность большинства методов ограничивают их применение в широкой практике. Идеальным решением могло бы быть развитие метода популяционного скрининга, связанного с исследованием крови [Rembach A. 2014]. В последние годы показано, что одним из патофизиологических признаков БА является хроническое нейровоспаление, которое ускоряет нейродегенерацию [Yao L. 2009, Staekenborg S. 2008]. Исходя из этого, одним из возможных биомаркеров БА могут быть рецепторы конечных продуктов гликозилирования (RAGE). Считается, что растворимая форма sRAGE отражает некоторые периферические черты патофизиологического процесса болезни Альцгеймера [Liang F. 2013]. Изучения уровня sRAGE при смешанных когнитивных нарушениях не проводилось.

Все вышесказанное высокую актуальность изучения нейropsychологического профиля и динамики когнитивных нарушений в ассоциации с уровнем sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями.

Цель работы: изучить нейropsychологический профиль и динамику когнитивных нарушений в ассоциации с уровнем sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями.

Задачи исследования:

1. Представить сравнительную характеристику клинических проявлений и нейropsychологического профиля когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на идентичных стадиях познавательного дефицита.

2. Оценить динамику и выявить предикторы снижения когнитивного статуса пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями.

3. Изучить уровень sRAGE в сыворотке крови при болезни Альцгеймера и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушениях.

4. Разработать клиничко-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики когнитивных нарушений, применимый в условиях работы врачей специализированных приемов и неврологов амбулаторного звена медицинской помощи.

Научная новизна исследования:

Впервые представлена сравнительная характеристика клинических проявлений и нейropsychологического профиля когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на идентичных стадиях познавательного дефицита; показано, что различия в когнитивных профилях между пациентами с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями зависят от стадии процесса; представлены нейropsychологические параметры, имеющие дифференциально-диагностическую ценность на идентичных стадиях когнитивного снижения.

Впервые выполнено количественное определение уровня sRAGE в сыворотке крови у пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями в сравнении с содержанием растворимой формы рецептора у пациентов с болезнью Альцгеймера; изучена взаимосвязь когнитивного статуса с уровнем sRAGE в сыворотке крови у данных категорий больных; определен пороговый для дифференциации указанных видов когнитивных нарушений уровень sRAGE в

сыворотке крови. Разработан клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики альцгеймеровских, сосудистых и смешанных когнитивных нарушений, предназначенный для использования врачами специализированных приемов и неврологами амбулаторного звена медицинской помощи.

Практическая значимость работы. Исследование показало, что нейропсихологические различия между пациентами с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями определяются стадией процесса, что необходимо учитывать при диагностике когнитивных нарушений. Показателем, сохраняющим свою дифференциально-диагностическую ценность на всех этапах, является недостаточность семантического кодирования памяти.

Обоснованным представляется включение в протокол обследования неврологами амбулаторного звена медицинской помощи пациентов с жалобами на снижение памяти или внимания следующих тестов: тест пяти слов, субтесты «серийные движения», «усложненная реакция выбора» и «динамический праксис» FАВ. Целесообразно учитывать наличие у пациента постуральных нарушений, пирамидной недостаточности и эмоциональных расстройств.

Определение уровня sRAGE в сыворотке крови позволяет провести дифференциальную диагностику альцгеймеровских и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений.

Разработан клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики альцгеймеровских, сосудистых и смешанных когнитивных нарушений, предназначенный для использования врачами специализированных приемов и неврологами амбулаторного звена медицинской помощи, который является доступным, легко воспроизводимым и не требует больших временных затрат. Данный алгоритм позволяет сформировать группу пациентов, требующих интенсивного динамического наблюдения в условиях специализированных служб.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Различия в нейропсихологических профилях пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями зависят от стадии процесса. Основным дифференциально-диагностическим нейропсихологическим критерием на всех стадиях когнитивных нарушений является недостаточность семантического кодирования памяти. Дифференциальная диагностика указанных типов когнитивных нарушений наиболее полно может быть выполнена на стадии легкой и умеренной деменции при оценке регуляторных процессов, эпизодической, семантической памяти и зрительно-пространственных функций.

2. Содержание sRAGE в сыворотке крови у пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями выше, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера. Уровень sRAGE в сыворотке крови связан с когнитивными доменами, характеризующими экспансию альцгеймеровского процесса.

3. Клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, сосудистых и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений для врачей специализированных приемов и неврологов амбулаторного звена медицинской помощи включает оценку мнестических и регуляторных функций с последующим определением уровня sRAGE в сыворотке крови.

Личный вклад диссертанта в исследование. Все этапы исследования, в том числе клиническое и нейропсихологическое обследование, статистическая обработка материала, обобщение и формулирование выводов выполнены лично автором.

Реализация результатов работы. Работа выполнена на кафедре медицинской реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс МБУЗ «Городская поликлиника №3», ГУЗ «Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн» г. Перми, учебную деятельность кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, кафедры неврологии ФПК и ППС с курсом нейрореабилитологии ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ.

Апробация работы. Основные положения диссертации отражены в докладах на республиканской научно-практической конференции «Избранные проблемы клинической неврологии» (Пермь, 2011), межрегиональной научно-практической конференции «Современные геронтологические технологии: нервные и психические болезни в гериатрической практике» (Пермь, 2011), IV-м международном конгрессе «Нейрореабилитация-2012» (Москва, 2012), научной сессии молодых ученых с международным участием «Молодые ученые – Здравоохранению Урала» (Пермь, 2012), всероссийской научно-практической конференции «Когнитивные функции и когнитивные нарушения в зеркале неврологии, нейропсихологии и психиатрии» (Пермь, 2012), II-ой научно-практической конференции «Актуальные проблемы неврологии» (Казахстан, 2012), всероссийской научно-практической конференции «Качество жизни пожилого пациента: нейрореабилитация и реабилитация при патологии движения» (Пермь, 2012), научной сессии молодых ученых с международным участием «Молодые ученые – Здравоохранению Урала» (Пермь, 2013), межрегиональной научно-практической конференции «Когнитивные нарушения: эпидемия 21 века» (Пермь, 2013), III-ей научно-практической конференции «Актуальные проблемы неврологии» (Казахстан, 2013) региональной научно-практической конференции «Совершенствование геронтологической помощи

в системе социального обслуживания. Основы профилактики в пожилом возрасте» (Тюмень, 2013), в рамках выставки Министерства здравоохранения Пермского края «Старшее поколение» (Пермь, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Библиографический список содержит 25 работ отечественных авторов и 131 работу зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 14 рисунками и 3 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн и методы исследования. Исследование проводилось на базе Центра когнитивных нарушений г. Перми в период с 2011 по 2014 годы. В исследование включен 251 пациент с КН, среди которых у 124 (49%) обследуемых было выявлено УКР и у 127 (51%) – синдром деменции. Для определения содержания уровня растворимой (внеклеточной) формы рецепторов конечных продуктов гликозилирования (sRAGE) в сыворотке крови была выделена опытная группа из 15 пациентов с вероятной болезнью Альцгеймера и 15 пациентов со смешанной сосудисто-дегенеративной деменцией, контрольную группу составили 10 сопоставимых по полу и возрасту лиц без диагностированных когнитивных нарушений. С целью стандартизации исследования были использованы критерии включения и исключения пациентов в исследование. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие у пациента когнитивных нарушений в стадии умеренных или тяжелых когнитивных нарушений, сохраненный уровень сознания на момент проведения нейропсихологического исследования, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании самим пациентом или сопровождающим его лицом. Критериями исключения пациентов из исследования явились: наличие соматической патологии в стадии декомпенсации, наличие иных психических заболеваний в анамнезе, наличие тяжелых черепно-мозговых травм в анамнезе, прием препаратов, снижающих когнитивные функции; невозможность достаточного вербального контакта.

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, удовлетворяли критериям включения. Среди них было 132 (53%) мужчины и 119 (47%) женщин в возрасте от 30 до 86 лет. Средний возраст в обследуемой группе составил $67,29 \pm 11,15$ лет ($M \pm StD$). В обследуемой группе в целом, а также среди женщин преобладали больные в возрасте от 70 до 79 лет, тогда как среди мужчин преобладали пациенты в возрасте от 50 до 59 лет.

Проводился сбор жалоб самого пациента и указаний сопровождающих лиц на наличие КН, анамнестических данных с занесением социально-демографических характеристик, сопутствующих заболеваний, принимаемых лекарственных препаратов в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались гипертоническая болезнь – 207 пациентов (83%), ишемическая болезнь сердца – 72 пациентов (29%), сахарный диабет 2 типа – 23 пациентов (9%). 123 пациента (49%) перенесли инсульт. Всем пациентам проводилось комплексное нейропсихологическое обследование с применением следующих тестов и шкал: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобных тестов (FAB), тест рисования часов (ТРЧ) и тест «5 слов» (ТПС), которые представлены в виде стандартизированного протокола обследования пациента Центра когнитивных нарушений г. Перми. Пациентам, подвергшимся исследованию уровня sRAGE в сыворотке крови, проводилось расширенное нейропсихологическое обследование, включавшее вышеуказанные шкалы и тесты, а также Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), тест на категориальную вербальную беглость (ВБ), гериатрическую шкалу депрессии из 15 вопросов (ГШД), шкалу самооценки апатии (AES-SELF-RATED) и проводилась оценка функционального статуса при помощи шкалы повседневной активности (Lawton, Brody, 1969).

Степень выраженности КН рассчитывалась при помощи тестов MMSE и FAB. Учитывая гетерогенность исследуемой группы, в качестве оценочного принимался наименьший результат одного из вышеуказанных тестов. Диагноз «умеренные когнитивные расстройства» устанавливался на основании диагностических критериев Европейского консорциума по болезни Альцгеймера (2005). Диагноз «вероятная болезнь Альцгеймера» устанавливался на основании рекомендаций Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS) по диагностике и лечению БА, а также, рекомендаций Национального института по проблемам старения и Ассоциации Альцгеймера по диагностике болезни Альцгеймера. Диагноз «сосудистая деменция» устанавливался на основании диагностических критериев NINDS-AIREN. Ввиду отсутствия общепринятых диагностических критериев, диагноз «смешанные когнитивные нарушения» устанавливался пациентам, у которых имелась «вероятная болезнь Альцгеймера» и характерные нейровизуализационные и/или клинические признаки перенесенного острого или хронического цереброваскулярного заболевания.

У 30 пациентов с диагнозом «вероятная болезнь Альцгеймера» и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями определялся уровень рецепторов конечного продукта гликозилирования sRAGE в сыворотке крови

методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Human RAGE Immunoassay» (Quantikine ELISA, Minneapolis, USA).

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. С учетом характера и особенностей распределения анализируемых показателей применялись параметрические (среднее значение, стандартное отклонение) и, преимущественно, непараметрические (медиана, интерквартильный размах) методы. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, двух зависимых групп – по критерию Уилкинсона. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмана. Также использовался дисперсионный анализ ANOVA и его непараметрический аналог – критерий Краскала-Уоллеса. Для решения проблемы шкалирования при сопоставлении нейропсихологических профилей использовался метод нормализация переменных, приводящий все переменные к стандартной z-шкале.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика когнитивной сферы.

Была выявлена следующая структура КН по выраженности: КН уровня деменции легкой степени – у 52 пациентов (41%) из них БА у 15 больных, СоКН у 14 больных, СмКН у 23 больных; уровня деменции средней степени – у 58 пациентов (46%), из них БА у 19 больных, СоКН у 12 больных, СмКН у 27 больных; уровня деменции тяжелой степени – у 17 пациентов (13%), из них БА у 10 больных и СмКН у 7 больных (рис. 1).

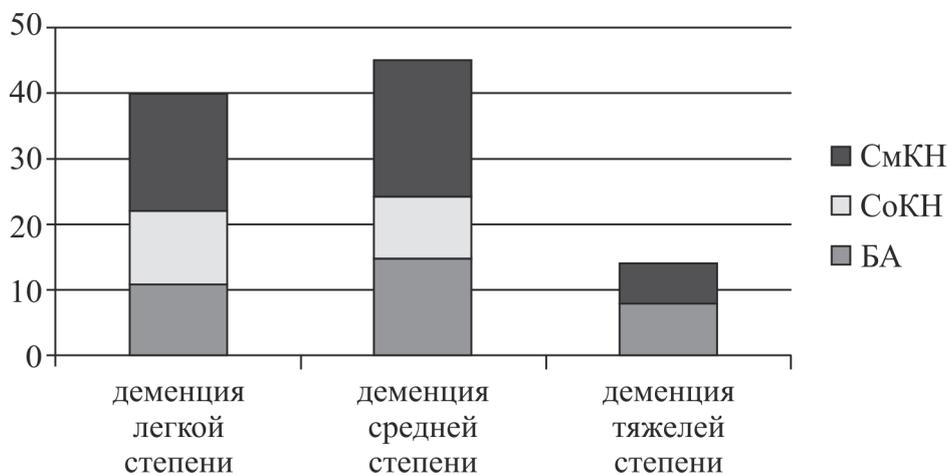


Рис. 1. Структура когнитивных нарушений по степени выраженности и причине

Сравнительная характеристика нейропсихологического профиля когнитивных нарушений.

На основании выше представленных данных можно заключить, что нарушение отсроченного воспроизведения с низкой эффективностью семантического кодирования явилось основным нейропсихологическим феноменом, имеющим дифференциально-диагностическое значение, как при легкой, так и при умеренной деменции. Среди регуляторных процессов, лишь инициация деятельности, лежащая в основе фонетической вербальной беглости, имеет дифференциальное значение. Тем не менее, нами выявлено, что диагностическая значимость данного теста, как и всей лобной батареи, уменьшается на стадии умеренной деменции. Неспецифичным на стадии умеренной деменции становится и нарушение зрительно-пространственных функций.

Таблица 1

Различия между пациентами с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными нарушениями в результатах нейропсихологического тестирования на стадии легкой и умеренной деменции

Стадия	Показатель	БА	p	СоКН
1 2	MMSE	21(20;22) 15,5(13,5;17)	p=0,012* НЗ	23(22;23) 17(14;19)
1 2	Ориентация в месте	4(3;4) 3(3;4)	p=0,011* НЗ	5(4;5) 4(2;4)
1 2	Воспроизведение	0(0;1) 0(0;0)	p=0,013* p=0,024*	2(1;2) 1(0;1)
1 2	Копирование	0(0;1) 0(0;0,5)	p=0,022* НЗ	1(1;1) 0(0;1)
1 2	ТПС (с подсказкой)	1,5(0;3) 0(0;1)	p=0,0025* p=0,005*	4(4;4) 3(3;5)
1 2	FAB	17,5(16,5;18) 15(14,5;17)	p=0,001* НЗ	16(15;16) 16(14;16)
1 2	Фонетическая беглость речи	3(2,5;3) 1,5(1;3)	p=0,0004* НЗ	2(1;2) 2(1;2)
1 2	ТРЧ общий балл	6(4;7,5) 2(2;4,5)	p=0,02* НЗ	8,5(7;9) 6(3;6,5)
1 2	Рисование стрелок	2(2;3) 0(0;2)	p=0,014* НЗ	4(3;4) 2,5(1,3)

Таким образом, при сопоставлении СмКН с БА и СоКН, отмечалась более сложная динамика нейропсихологических особенностей в зависимости от стадии познавательного дефицита. Тогда как на стадии легкой деменции разница между БА и СмКН отмечалась лишь в домене регуляторных функций, то на стадии умеренной деменции также наблюдались различия в доменах эпизодической памяти и зрительно-

пространственных функций. Нейропсихологическим паттерном, позволяющим отличить СмКН от СоКН как на стадии легкой, так и умеренной деменции, является относительная недостаточность семантической памяти.

Таблица 2

Различия между пациентами со смешанными когнитивными нарушениями и пациентами с болезнью Альцгеймера, сосудистыми когнитивными нарушениями в результатах нейропсихологического тестирования на стадиях легкой, средней и тяжелой деменции (представлены только статистически значимые различия)

Стадия	Показатель	БА	р	СмКН	р	СоКН
1	Ориентация в месте	4(4;4)	p=0,007*	4,5(4;5)	НЗ	5(4;5)
2	Воспроизведение	0(0;0)	p=0,003*	1(0;2)	НЗ	1(0;1)
1	Трехэтапное действие	3(3;3)	НЗ	3(2;3)	p=0,009*	3(3;3)
1	Копирование	0(0;1)	НЗ	0(0;1)	p=0,028*	1(1;1)
1	ТПС (с подсказкой)	1,5(0;3)	НЗ	2(2;3)	p=0,0006*	4(4;4)
2		0(0;1)	НЗ	1(0;3)	p=0,007*	3(3;5)
1	ФАВ	17(16;18)	p=0,002*	16(15;17)	НЗ	16(15;16)
1	Концептуализация	3(2;3)	p=0,004*	2(1;2)	НЗ	2(1;3)
2	Усложненная реакция выбора	3(3;3)	p=0,048*	3(2;3)	НЗ	3(2;3)
1	Беглость речи	3(2,5;3)	p=0,005*	2(2;2,5)	НЗ	2(1;2)
2	ТРЧ общий балл	2(2;4,5)	p=0,033*	5(3;7)	НЗ	6(3,5;6)
1	Рисование циферблата	2(2;3)	p=0,029*	3(2;4)	НЗ	3,5(1,5;4)

Различия в нейропсихологических профилях БА, СоКН и СмКН на идентичных стадиях познавательного дефицита отражены на рис. 2–4 (достоверность различий данных между БА и СоКН обозначена (*), между БА и СмКН – (**), между СоКН и СмКН – (***))

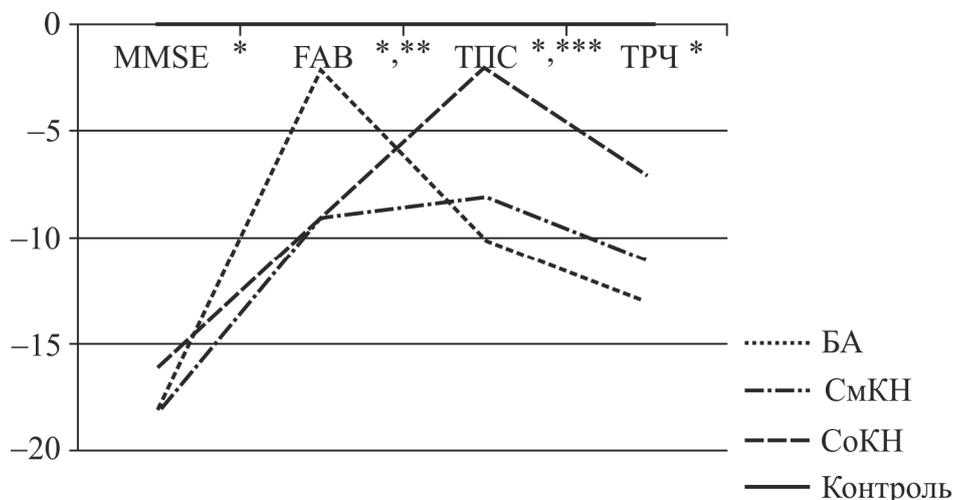


Рис. 2. Нейропсихологические профили БА, СмКН и СоКН на стадии легкой деменции (z-score)

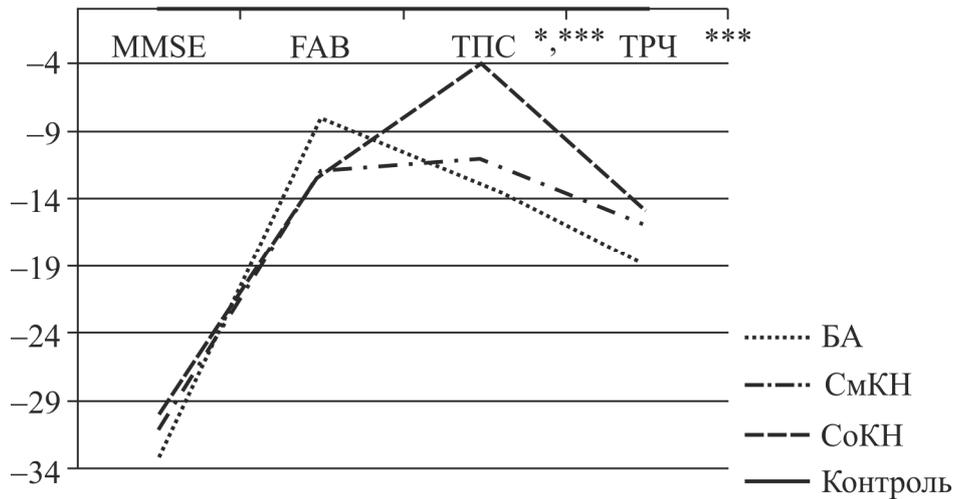


Рис. 3. Нейropsychологические профили БА, СмКН и СоКН на стадии умеренной деменции (z-score)

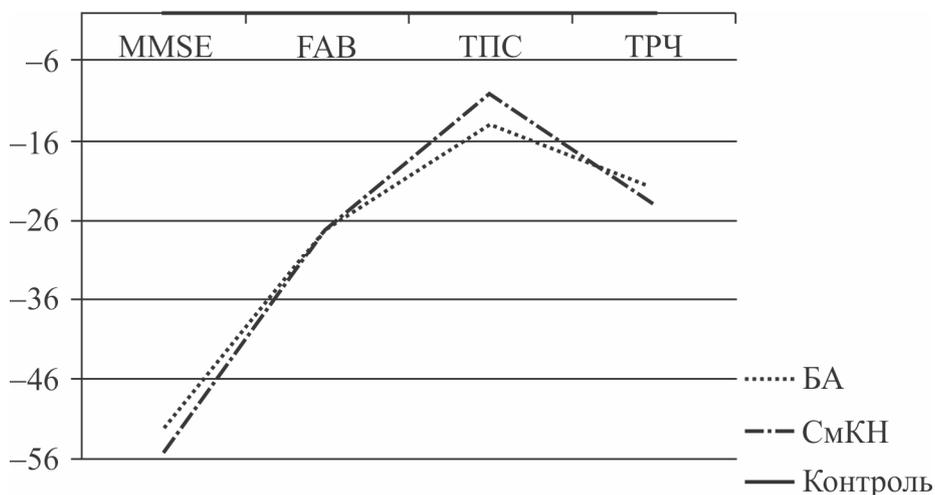


Рис. 4. Нейropsychологические профили БА, СмКН и СоКН на стадии тяжелой деменции (z-score)

Таким образом, различия в когнитивных профилях между указанными группами зависят от стадии процесса. В дифференциальной диагностике БА и СоКН ведущее значение, как на стадии легкой, так и умеренной деменции имеет оценка семантической памяти, тогда как регуляторная дисфункция теряет свою диагностическую ценность на стадии умеренной деменции. Недостаточность семантического кодирования также является основным разграничительным критерием в диагностике СмКН и СоКН на стадии легкой и умеренной деменции. В целом, дифференциальная диагностика трех рассмотренных КН наиболее полно может быть выполнена лишь на стадии умеренной деменции при помощи оценки эпизодической, семантической памяти и зрительно-пространственных функций.

Возможности дифференциальной диагностики типов умеренных когнитивных нарушений в условиях специализированного приема. УКР выявлено у

124 больных (49%) – 72 мужчины (58%) и 52 женщины (42%) в возрасте от 28 до 86 лет. Средний возраст пациентов составил $64,75 \pm 11,67$ лет. Была выявлена следующая структура УКР: дисмнестический тип (отмечались первичные нарушения памяти в виде неэффективности подсказки в ТПС) – у 23 пациентов (19%), дизрегуляторный тип (отмечалось снижение результата FАВ) – у 61 пациента (49%), комбинированный тип (отмечались оба указанных выше феномена) – у 40 пациентов (32%). Выявлены достоверные различия в жалобах на неустойчивость при ходьбе у пациентов с дизрегуляторным типом УКР по сравнению с пациентами с дисмнестическим типом ($p=0,04$); а так же в неврологическом статусе, в частности, пирамидная недостаточность чаще наблюдалась у пациентов дизрегуляторным типом, по сравнению с больными с дисмнестическим типом ($p<0,001$). Различия в результатах отдельных тестов и субшкал среди пациентов с дисмнестическим и дизрегуляторным типами УКР представлены в табл. 3.

Таблица 3

Различия в результатах нейропсихологического тестирования пациентов с дисмнестическим и дизрегуляторным типами УКР

Показатель	ДМ	p	ДР
MMSE	27(26;27)	НЗ	26(25;27)
Воспроизведение	1(1;2)	$p=0,024^*$	2(1;2)
Трехэтапное действие	3(3;3)	$p=0,026^*$	3(2;3)
ТПС (с подсказкой)	2(1;4)	$p=0,000007^*$	4(4;4)
FAB	18(16;18)	$p=0,031^*$	17(16;18)
Серийные движения	3(3;3)	$p=0,016^*$	3(3;3)
Усложненная реакция выбора	3(3;3)	$p=0,038^*$	3(3;3)
ТРЧ общий балл	8(7;9)	НЗ	9(7;10)

Таким образом, нарушение отсроченного воспроизведения с низкой эффективностью семантического кодирования явилось основным нейропсихологическим феноменом, имеющим дифференциально-диагностическое значение, что полностью совпадает с теми данными, которые были получены нами при обследовании пациентов с деменцией. Среди регуляторных процессов имеют дифференциальное значение лишь программирование и тормозный контроль, лежащие в основе серийных движений и усложненной реакции выбора соответственно.

Динамика и предикторы снижения когнитивного статусов пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями. У 23 пациентов нами проведено повторное исследование с интервалом в один год. Была выявлена следующая структура когнитивных нарушений по выраженности при первом визите: умеренное когнитивное

расстройство дизрегуляторного типа диагностировано у 1 пациента, КН уровня деменции легкой степени – у 10 пациентов (44%) из них БА – у 4, СоКН – у 4, СмКН – у 2; уровня деменции средней степени – у 9 пациентов (39%), из них БА – у 6, СоКН – у 2, СмКН – у 1; уровня деменции тяжелой степени – у 3 пациентов (13%), из них БА – у 3 больных (рис. 8).

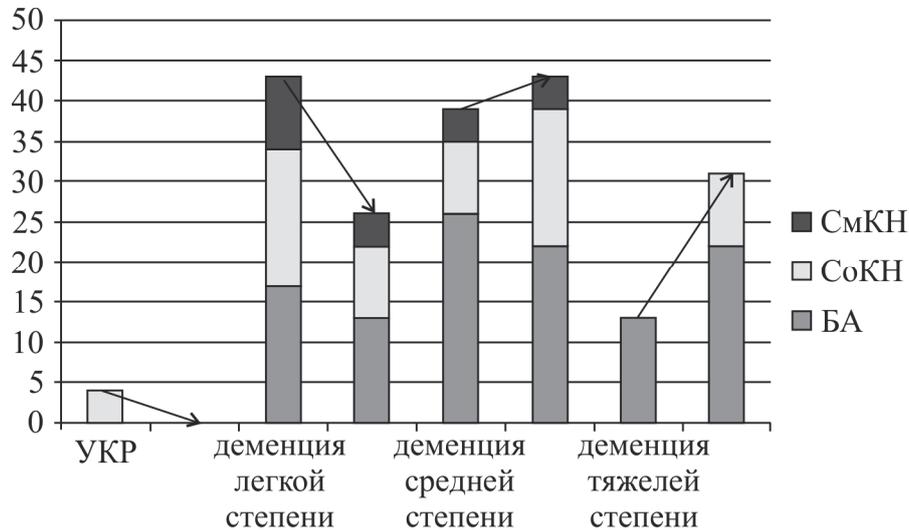


Рис. 5. Структура когнитивных нарушений по выраженности и причине в динамике через 1 год

Таким образом, ко второму визиту произошла трансформация умеренного когнитивного расстройства дизрегуляторного типа в смешанную деменцию (1 случай, 4%), деменции альцгеймеровского типа в смешанный тип (1 случай, 4%), сосудистой деменции в смешанный тип (2 случая, 9%), и наоборот, смешанного типа – в альцгеймеровский (1 случай, 4%) и сосудистую деменцию (2 случая, 9%). Трансформация альцгеймеровской и сосудистой деменции в смешанную может быть обусловлена патогенетической связью между двумя процессами, тогда как обратная трансформация – флюктуацией когнитивного статуса и интерференцией между различными когнитивными процессами. Данный факт подчеркивает необходимость нейропсихологического мониторинга в отношении данных больных.

Различия в результатах отдельных тестов и субшкал среди пациентов с БА и СоКН при первом и втором визите представлены в табл. 10.

Как следует из табл. 4, при первом визите пациенты с БА показали достоверно худший результат по сравнению с пациентами с СоКН в выполнении MMSE, в том числе, субшкал «ориентировка во времени», «ориентировка в месте», «воспроизведение». Различия в результате ТПС сохранялись при обоих визитах.

Различия между пациентами с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными нарушениями в результатах нейропсихологического тестирования в динамике через один год

Показатель	БА	Р	СоКН
1 визит			
MMSE	16(12;20)	p=0,022351*	21,5(19;23)
Ориентировка во времени	1(0;3)	p=0,029880*	3(3;4)
Ориентировка в месте	3(2;4)	p=0,018410*	4(4;4)
Память (воспроизведение)	0(0;1)	p=0,000936*	2(1;2)
ТПС (с подсказкой)	0(0;1)	p=0,003454*	4(4;4,5)
2 визит			
ТПС (с подсказкой)	1(0;2)	p=0,013499*	4(4;4)

В среднем, за год наблюдения общий балл MMSE снизился с 19(14;22) до 14(9;20) (p<0,001). Мы попытались описать предикторы снижения глобального когнитивного статуса через год. Для этого была построена регрессионная модель (p=0,0412), в которой в роли предикторов оценивались следующие показатели: возраст старше 65 лет, наличие при первом визите диагноза «вероятная болезнь Альцгеймера», MMSE при первом визите менее 20 баллов, ТПС при первом визите менее 4 баллов. В качестве зависимой переменной оценивался балл MMSE при втором визите. На основании данной модели была создана схема прогнозирования результата MMSE через год (рис.6)

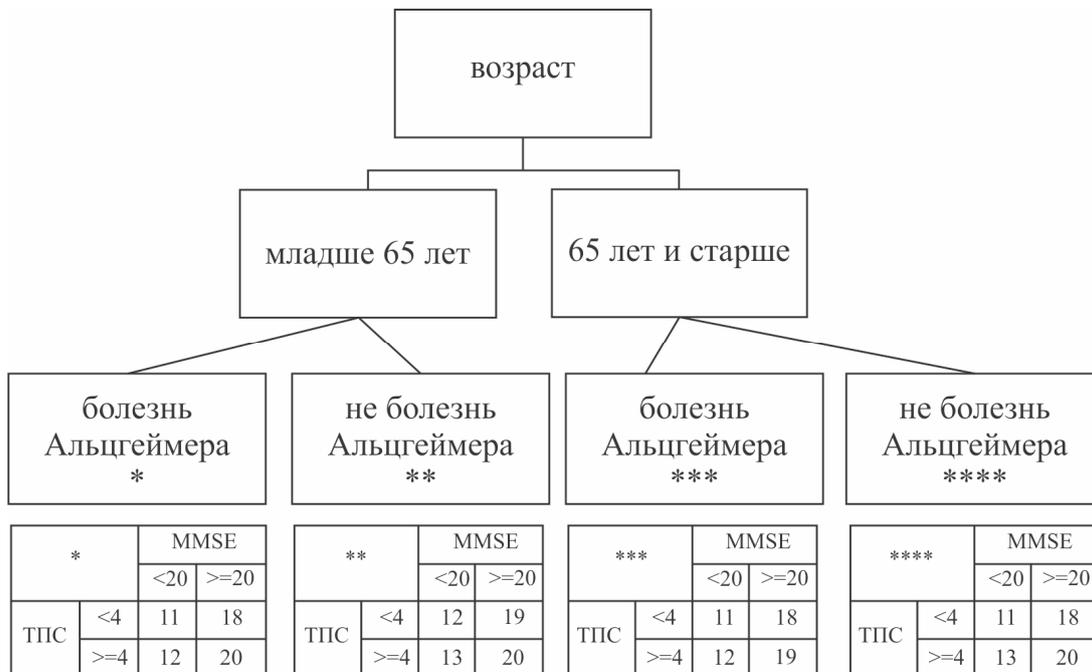


Рис. 6. Схема прогнозирования результата MMSE через год после первоначального обследования

Содержание sRAGE в сыворотке крови в обследуемой группе и группе контроля. Выполнено количественное определение содержания sRAGE в сыворотке крови у 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 54 до 85 лет (средний возраст $71,53 \pm 7,97$ года), среди которых 15 (50%) пациентов с диагнозом «вероятная болезнь Альцгеймера» и 15 (50%) пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными КН. Группу контроля составили 10 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без выявленных когнитивных нарушений. Были изучены различия в содержании sRAGE в группах пациентов с болезнью Альцгеймер, смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и группе контроля.

Таблица 5

Содержание sRAGE в сыворотке крови в обследуемых группах

	БА		СмКН		К	
	n	Me (25%;75%)	n	Me (25%;75%)	n	Me (25%;75%)
sRAGE (пг/мл)	15	905,3 (660,3;1112)*	15	1086 (915,9;1659)*	10	957,3(812,1;1102)

Получено статистически значимое различие в содержании sRAGE между группами БА и СмКН ($p=0,04$) (рис. 7).

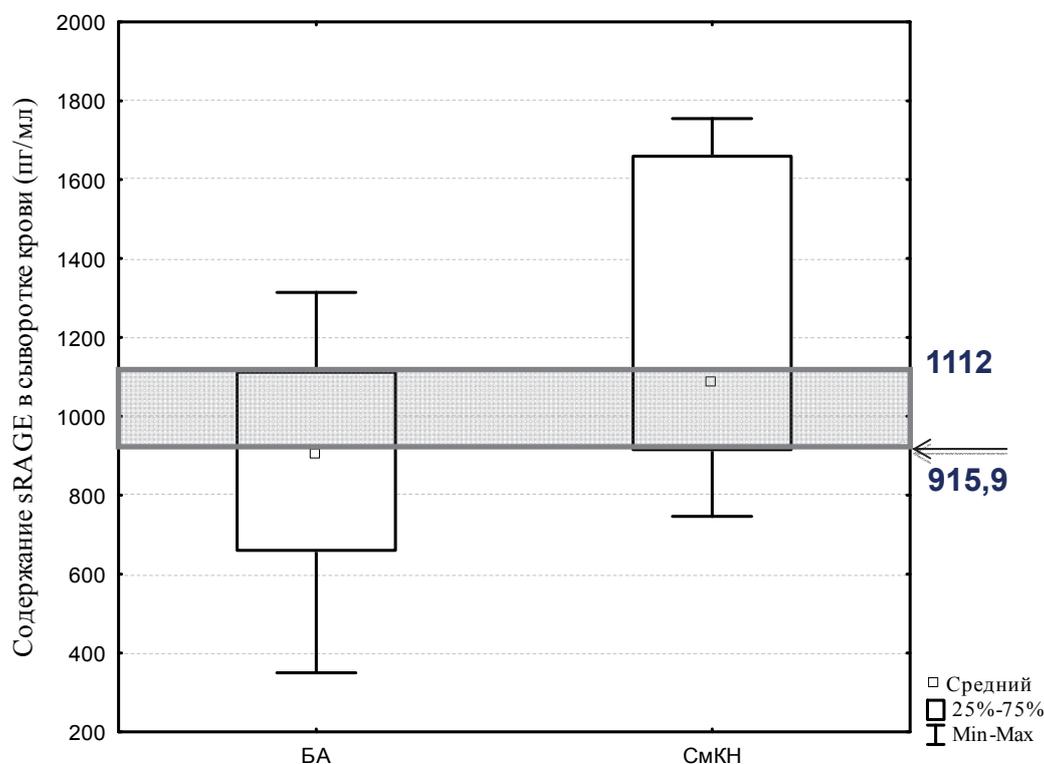


Рис. 7. Содержание sRAGE в сыворотке крови в группах пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями

Для уточнения различий между группами был использован критерий Краскала-Уоллеса непараметрический аналог метода дисперсионного анализа (ANOVA). Данный критерий получился положительным с уровнем достоверности $p=0,082$, позволяющий констатировать наличие различий в содержании sRAGE между больными БА, СмКН и группой контроля на уровне тенденции.

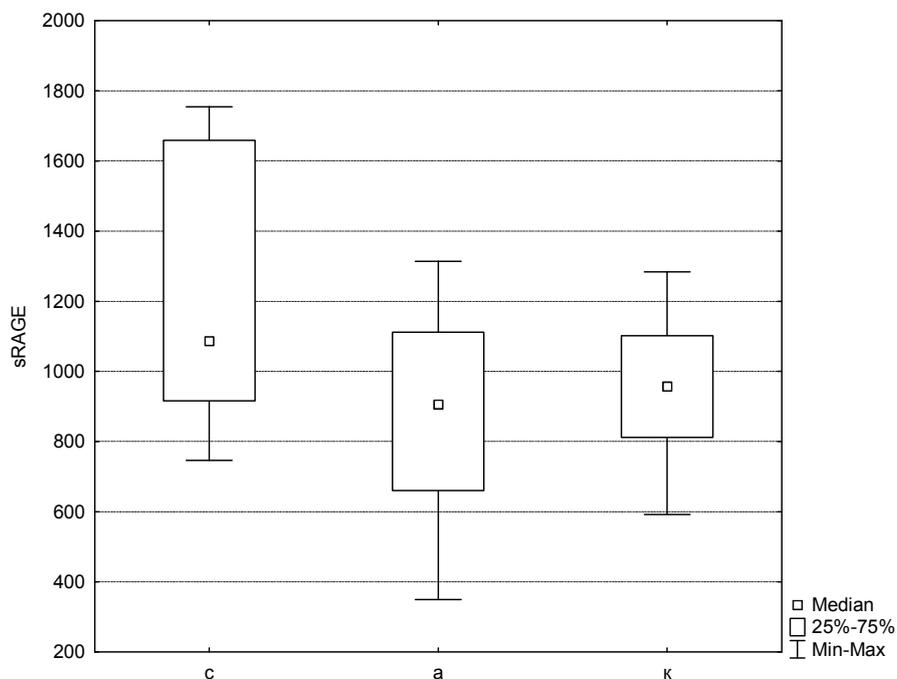


Рис. 8. Содержание sRAGE в сыворотке крови в группах с болезнью Альцгеймера, смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями и группе контроля

У пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями был выполнен корреляционный анализ содержания sRAGE в сыворотке крови и показателей когнитивного статуса, который представлен в табл. 6.

Таблица 6

Корреляционный анализ sRAGE в сыворотке крови и результатов нейропсихологических тестов (представлены только статистически значимые результаты)

sRAGE	Нейропсихологические тесты	r	p
	Запоминание MMSE	0,29	0,072
	Копирование MMSE	0,33	0,037
	Речевая активность (литеральная) FAB	0,22	0,08
	Отсроченное воспроизведение с учетом подсказок MoCA	0,34	0,032
	Непосредственное воспроизведение ТПС	0,32	0,041

Несмотря на то, что нами не обнаружено корреляций между содержанием sRAGE в сыворотке крови и общими результатами нейропсихологических тестов и шкал, была выявлена взаимосвязь исследуемого маркера с субтестами, отражающими мнестическую деятельность. Данный факт подтверждает гипотезу о роли sRAGE, как патогенетического маркера БА, отражающего опережающее поражение медиобазальных отделов височных долей. Кроме того, низкий уровень sRAGE в сыворотке ассоциирован с худшим результатом субтеста «копирование» MMSE, отражающим зрительно-пространственные функции, и на уровне тенденции – с литеральной речевой активностью по данным FAB. Полученные данные, вероятно, отражают ассоциированность уровня рецептора с патоморфозом БА и последовательным вовлечением конвекситальной височной и затылочной коры. Таким образом, выявленные ассоциации свидетельствуют о том, что низкий уровень sRAGE связан с худшим состоянием когнитивных доменов, характеризующих экспансию альцгеймеровского нейродегенеративного процесса. Данный факт подтверждает патогенетическую значимость изучаемого биомаркера.

На основании анализа соотношения распределений концентрации sRAGE в группе больных БА и СмКН была получена пороговая величина уровня рецептора равная 915,9 пг/мл. Статистическая значимость данного порогового значения подтверждена анализом различий между группами БА и СмКН (критерий Манна-Уитни, $p=0,048$).

Таким образом, выполненное исследование показало, что у пациентов с БА уровень sRAGE в сыворотке крови ниже, чем у больных со СмКН. Полученный результат значительно дополняет данные Emanuele E. et al. (2005) о более низком уровне рецепторов при БА по сравнению с СоД. Руководствуясь результатами дисперсионного анализа с определенной долей допущения можно также предположить, что уровень sRAGE при БА ниже, а при СмКН – выше по сравнению с контролем, тогда как по результатам исследования Emanuele E. et al. содержание рецептора при БА и СоКН было ниже контрольных значений. Экстраполируя эти данные, возможно предположить, что уровень sRAGE в сыворотке крови является наивысшим именно в группе пациентов со СмКН. Анализируя полученные данные о низком уровне растворимой формы рецепторов конечных продуктов гликозилирования у больных БА, возможно выдвинуть следующее объяснение. Согласно точке зрения о роли мембранных RAGE в медиации бета-амилоид опосредованной токсичности, можно предположить, что у лиц с низким содержанием эндогенных «ловушек» sRAGE может обнаруживаться чрезмерная чувствительность к бета-амилоид опосредованному нейрональному повреждению. Выявленное в исследовании повышение уровня рецепторов в группе больных со смешанными сосудисто-нейродегенеративными познавательными нарушениями может свидетельствовать как о специфичности процессов нейровоспаления и

нейротоксичности у данной группы больных, так и о компенсаторных механизмах, реализуемых на уровне периферии. Особо важным, на наш взгляд, является то, что проведенное исследование подтверждает нозологическую самостоятельность смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных нарушений, которые являются не просто неким промежуточным вариантом между БА и сосудистыми КН или результатом суммирования данных процессов, а отражают специфическое взаимодействие, интерференцию двух патологических радикалов.

Клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики когнитивных нарушений. Алгоритм диагностики когнитивных нарушений на уровне врача-невролога амбулаторного звена и специализированного приема (рис. 9) включает в себя оценку состояние когнитивной сферы при помощи ТПС и трех субшкал FAB («фонетическая беглость речи», «усложненная реакция выбора», «трехэтапное действие»). У пациентов с результатом ТПС 4-5 баллов и суммарным баллом трех субшкал FAB 8-9 констатируют нормальный когнитивный статус и повторяют обследование через год. У больных с результатом ТПС 4-5 баллов и суммарным баллом трех субшкал FAB менее 8 диагностируют СоКН. При значении ТПС менее 4 баллов не зависимо от суммарного балла трех субшкал FAB производят иммуноферментный анализ сыворотки крови на содержание sRAGE, и при его величине менее 915,9 пг/мл диагностируют альцгеймеровские когнитивные нарушения, а при значении уровня рецептора более 915,9 пг/мл – смешанные сосудисто-дегенеративные когнитивные нарушения.

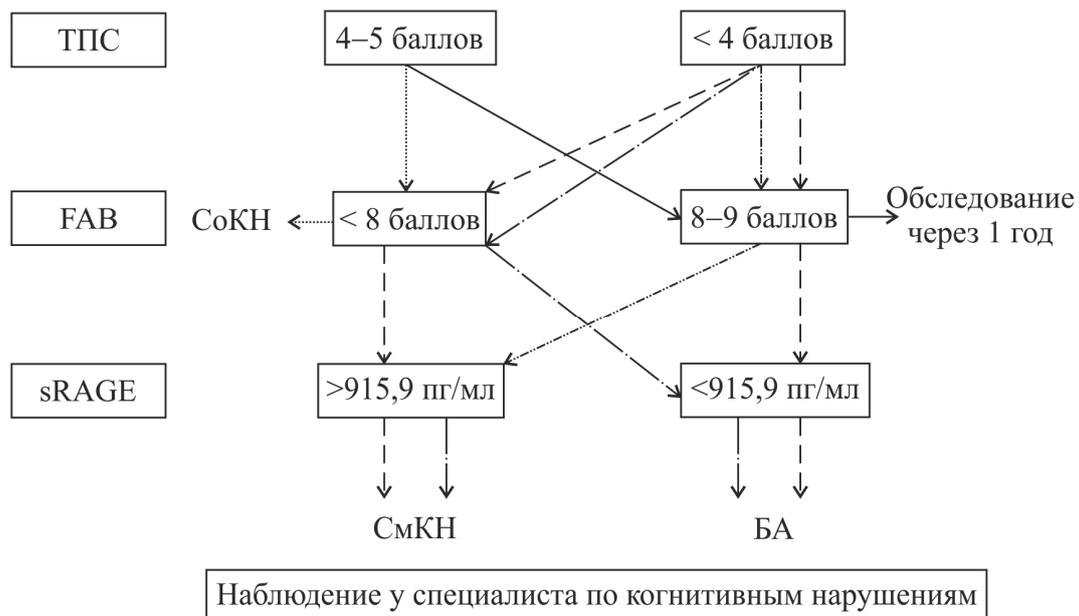


Рис. 9. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики когнитивных нарушений

Примеры конкретного выполнения алгоритма:

Пример № 1. Пациент Л., 1938 г.р. (75 лет). При нейропсихологическом обследовании: ТПС – 0 баллов; «фонетическая беглость речи» – 0 баллов,

«усложненная реакция выбора» – 1 балл, «трехэтапное действие» – 3 балла, суммарный балл трех субшкал FAB – 4 балла. Уровень sRAGE в сыворотке крови 349,8 пг/мл. Диагноз: Вероятная болезнь Альцгеймера, позднее начало. Пациент подлежит динамическому наблюдению у специалиста по когнитивным нарушениям.

Пример № 2. Пациент Б., 1950 г.р. (63 лет). При нейропсихологическом обследовании: ТПС – 4 балла; «фонетическая беглость речи» – 1 баллов, «усложненная реакция выбора» – 2 балла, «трехэтапное действие» – 3 балла, суммарный балл трех субшкал FAB – 6 баллов. Диагноз: ЦВБ. Поздний восстановительный период ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. Синдром постинсультной сосудистой деменции Пациент подлежит динамическому наблюдению у невролога, кардиолога по месту жительства, коррекции сердечно-сосудистых факторов риска.

Пример № 3. Пациентка Т., 1934 г.р. (78 лет). При нейропсихологическом обследовании: ТПС – 0 баллов; «фонетическая беглость речи» – 1 балл, «усложненная реакция выбора» – 1 балл, «трехэтапное действие» – 2 балла, суммарный балл трех субшкал FAB – 3 балла. Уровень sRAGE в сыворотке крови 1314 пг/мл. Диагноз: ЦВБ. Дисциркуляторная энцефалопатия III стадии на фоне гипертонической болезни, церебрального атеросклероза. Синдром смешанной сосудисто-дегенеративной деменции. Пациентка подлежит динамическому наблюдению у специалиста по когнитивным нарушениям и агрессивной коррекции сердечно-сосудистых факторов риска.

Предлагаемый алгоритм диагностики когнитивных нарушений является объективным, доступным, легко воспроизводим, не требует больших временных затрат. Данный алгоритм может быть применен как в условиях специализированного приема, так и в условиях амбулаторного приема невролога. Алгоритм может быть использован с целью формирования групп больных, подлежащих различным видам динамического наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Различия в нейропсихологических профилях пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями определяются стадией процесса. Недостаточность семантического кодирования памяти является основным нейропсихологическим параметром, имеющим дифференциально- диагностическую ценность на всех стадиях когнитивных нарушений, начиная с умеренных. Дифференциальная диагностика указанных типов когнитивных нарушений наиболее полно может быть выполнена на стадии легкой умеренной деменции при помощи оценки регуляторных процессов, эпизодической, семантической памяти и зрительно-пространственных функций.

2. Содержание sRAGE в сыворотке крови у пациентов со смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями выше, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера. Уровень sRAGE в сыворотке крови связан с когнитивными доменами памяти, речи и зрительно-пространственных функций.

3. Клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, сосудистых и смешанных когнитивных нарушений включает оценку мнестически и регуляторных функций с последующим определением sRAGE в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациента с когнитивными нарушениями в условиях специализированного приема целесообразно оценивать состоятельность семантического кодирования памяти при помощи теста пяти слов или субтеста «Память» MoCA, эпизодическую память при помощи субтеста «Воспроизведение» MMSE, регуляторные функции при помощи FAB и зрительно-пространственные функции при помощи теста рисования часов, субтеста «копирование» MMSE или субтеста «куб» MoCA.

2. У пациентов в возрасте старше 65 лет и/или вероятной болезнью Альцгеймера и/или с результатом MMSE<20 и/или результатом ТПС<4 возможно предполагать снижение когнитивного статуса через год после первоначального обследования, что следует учитывать при планировании лечебных, реабилитационных мероприятий и мер по уходу. Для точного расчета балла MMSE через год рекомендуется пользоваться схемой, предложенной в исследовании.

3. При дифференциальной диагностике когнитивных нарушений целесообразно оценивать содержание sRAGE в сыворотке крови. Уровень sRAGE в сыворотке крови равный 915,9 пг/мл можно расценивать как пороговое значение для дифференциальной диагностики указанных видов когнитивных нарушений.

4. Неврологам специализированных приемов и амбулаторного звена медицинской помощи рекомендуется использовать предложенный в работе клинико-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики когнитивных нарушений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Манташова, А.М. Динамика когнитивного, функционального и эмоционального статусов пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными когнитивными нарушениями: поиск предикторов / А.М. Манташова, В.Г. Черкасова // Врач-аспирант. – 2014. – № 2(63). – С. 113–119 (из списка ВАК).

2. Манташова, А.М. Умеренные когнитивные расстройства: возможности дифференциальной диагностики в условиях специализированного приема /

А.М. Манташова, В.Г. Черкасова // Здоровье семьи – 21 век. – 2013. – № 4(4). – С. 102–113. – Режим доступа: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2013-4-9.pdf> (из списка ВАК).

3. Манташова, А.М. Сравнительная клинико-нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными когнитивными нарушениями на различных стадиях познавательного дефицита / А.М. Манташова // Пермский медицинский журнал. – 2013. – № 30(3). – С. 30–36 (из списка ВАК).

4. Манташова, А.М. Дифференциальная диагностика болезни Альцгеймера и сосудистой деменции: роль нейропсихологического обследования / А.М. Манташова // Материалы IV международной (XI итоговой) научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск: Изд-во Южно-Уральского государственного университета, 2013. – С. 152–154.

5. Манташова, А.М. Сравнительная характеристика когнитивного статуса у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией / А.М. Манташова, В.Г. Черкасова // Традиции и инновации в спорте, физкультуре и спортивной медицине: ПермСпортМед – 2013: сб. матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием; 23–24 мая 2013 г.; г. Пермь, Россия / под ред. Е.В. Старковой, Т.А. Поляковой; Перм. гос. пед. ун-т; Перм. гос. мед. академия. – Пермь: ООО «ПК «Астер», 2013. – С. 112–116.

6. Черкасова, В.Г. Структура когнитивных расстройств у пациентов центра когнитивных нарушений в Пермском крае / В.Г. Черкасова, А.М. Манташова // Актуальные вопросы гериатрии. Материалы третьей конференции гериатров Северо-Кавказского Федерального округа «Качество жизни лиц пожилого и старческого возраста – зеркало здоровья населения». Ставрополь, 2012. – С. 39–40.

7. Черкасова, В.Г. Опыт работы Центра когнитивных нарушений в Пермском крае / В.Г. Черкасова, О.Ф. Кривошекова, Н.А. Зимушкина, А.М. Манташова // Материалы IV-го Международного конгресса «Нейрореабилитация-2012» 27–28 февраля 2012 года. – Москва, 2012. – С. 114–116.

8. Черкасова, В.Г. Гендерные особенности когнитивных нарушений у лиц зрелого возраста / В.Г. Черкасова, Н.А. Зимушкина, А.М. Манташова // Вестник Казахского национального медицинского университета. Научно-практический журнал. Специальный выпуск, посвященный II Научно-практической конференции «Актуальные проблемы неврологии», Алматы, 4–5 октября 2012 года. – Типография ТОО «НУР-Принт», 2012. – С. 134–137.

9. Манташова, А.М. Роль оценки когнитивного статуса в верификации болезни Альцгеймера / А.М. Манташова, Е.С. Шаврина // Современные геронтологические технологии: нервные и психические болезни в гериатрическо

практике / ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития. – Пермь, 2012. – С. 51–55.

10. Манташова А.М. Методика комплексной нейропсихологической диагностики деменции / А.М. Манташова // Современные возможности диагностики заболеваний нервной системы: материалы конф. Молодых ученых (18 ноября 2010 года) / под ред. В.В. Шестакова, В.Г. Черкасовой. – Пермь: Книжный формат, 2010. – С. 61–64.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КН – когнитивные нарушения

УКР – умеренные когнитивные расстройства

ДМ – дисмнестический тип УКР

ДР – дизрегуляторный тип УКР

БА – болезнь Альцгеймера

СоКН – сосудистые когнитивные нарушения

СмКН – смешанные сосудисто-дегенеративные когнитивные нарушения

MoCA – монреальская шкала оценки когнитивных функций

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

FAB – батарея лобных тестов

ТРЧ – тест рисования часов

ТПС – тест пяти слов

ГШД – гериатрическая шкала депрессии

Me – медиана

M – среднее значение показателя

StD – стандартное отклонение

sRAGE – рецептор конечных продуктов гликозилирования (растворимая форма)

Подписано в печать 16.07.14. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 56/2014.

Отпечатано в типографии «Книжный формат».

Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.