

УДК 616.894-053.9-07:616.89-008.46/.48]-036.1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, СОСУДИСТЫМИ И СМЕШАННЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ПОЗНАВАТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА

А. М. Манташова

*Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера,
Центр когнитивных нарушений, г. Пермь, Россия*

COMPARATIVE CLINICONEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE, VASCULAR AND MIXED COGNITIVE DISTURBANCES AT DIFFERENT STAGES OF COGNITIVE DEFICIENCY

A. M. Mantashova

*Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner,
Centre of Cognitive Disfonctions, Perm, Russian Federation*

Цель. Дать сравнительную характеристику клинических проявлений и нейропсихологического профиля когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на различных стадиях познавательного дефицита.

Материалы и методы. Путем комплексного обследования оценивалось состояние четырех когнитивных доменов (памяти, речи, зрительно-пространственной и регуляторно-динамической функции) у 106 пациентов Центра когнитивных нарушений.

Результаты. Проведена сравнительная характеристика клинических проявлений и нейропсихологического профиля когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на различных стадиях познавательного дефицита. Сопоставление нейропсихологических параметров показало, что различия в когнитивных профилях у пациентов указанных групп зависят от стадии процесса.

Выводы. Дифференциальная диагностика трех рассмотренных типов когнитивных нарушений может быть выполнена лишь на стадии умеренной деменции при помощи оценки эпизодической, семантической памяти и зрительно-пространственных функций.

Ключевые слова. Когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, сосудистые когнитивные нарушения, смешанные когнитивные нарушения.

© Манташова А. М., 2013

e-mail: mantashova_anna@mail.ru

тел. 8 912 98 98 777

[Манташова А. М. – аспирант кафедры спортивной медицины и реабилитологии с курсом геронтологии, врач-невролог].

Aim. To compare clinical manifestations and neuropsychological profile of cognitive disorders in patients with Alzheimer's disease, vascular and mixed vasculodegenerative cognitive disorders at different stages of cognitive deficiency.

Materials and methods. In 106 patients of The Center of Cognitive Disorders the status of four cognitive domains including memory, speech, visual-spatial and regulatory-dynamic functions was estimated during complex neuropsychological examination.

Results. The applied method of comparing of neuropsychological parameters of patients at the identical stage of cognitive deficiency showed that differences in cognitive profiles between the indicated groups depend on the stage of the process.

Conclusion. Differential diagnosis of three considered in the paper cognitive disorders types can be completely performed only at the stage of moderate dementia with evaluation of episodic, semantic memory and visual-spatial functions.

Key words. Cognitive disorders, Alzheimer's disease, vascular cognitive disorders, mixed cognitive disorders.

ВВЕДЕНИЕ

Церебральные инфаркты и патоморфологические маркеры болезни Альцгеймера являются наиболее часто встречаемыми нейрпатологическими феноменами стареющего мозга. Оба этих процесса лежат в основе большинства случаев умеренных когнитивных нарушений и деменции. Тем не менее распознавание клинических маркеров данных изменений и их дифференциальная диагностика остаются отчасти нерешенной проблемой как в гериатрии и геронтологии в целом, так и в дементологии в частности [6]. Особую значимость ввиду частой коморбидности цереброваскулярного и нейродегенеративного процессов приобретает клиническая диагностика смешанных когнитивных нарушений. Нейропсихологическое обследование, несмотря на широкое внедрение параклинических методов, остается ведущим диагностическим инструментом, и его совершенствование с целью оптимизации выявления основных форм когнитивных нарушений является актуальной медицинской задачей [2, 7].

Цель исследования – дать сравнительную характеристику клинических проявлений и нейропсихологического профиля когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными

сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями на различных стадиях познавательного дефицита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях специализированного приема Центра когнитивных нарушений г. Перми обследованы 106 пациентов (52 мужчины (49%) и 54 женщины (51%)) в возрасте от 40 до 85 лет (средний возраст – $69,27 \pm 10,60$ г.) Диагноз «вероятная болезнь Альцгеймера» устанавливался на основании диагностических критериев болезни Альцгеймера NINCDS-ADRDA (1984) и рекомендаций EFNS по диагностике и лечению данного заболевания (2010) [5]. Диагноз «сосудистая деменция» устанавливался на основании диагностических критериев NINDS-AIREN (1993).

Проводилось нейропсихологическое обследование всех пациентов с применением следующих тестов: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобных тестов (FAB), тест рисования часов (ТРЧ) и тест «5 слов» (ТПС). Оценивалось состояние четырех когнитивных доменов: памяти, речи, зрительно-пространственных и регуляторно-динамических функций. Сопоставление нейропсихологических параметров выполнялось у больных с идентичной стадией познавательного дефицита.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью *U*-критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из обследованных пациентов 92 (87%) по национальности были русскими, 14 (13%) – татарами. 45% пациентов имели высшее, 34% – среднее, 17% – среднее специальное, 1% – неполное среднее образование. На основании опроса пациентов и их родственников было выявлено, что наиболее частыми жалобами являются снижение памяти, головокружение и головная боль (табл. 1). В структуре неврологических проявлений преобладали односторонняя или двусторонняя пирамидная недостаточность и постуральные нарушения. Среди аффективных нарушений наблюдались эмоциональная лабильность и снижение настроения, среди поведенческих и психотических феноменов – расстройство восприятия (преимущественно зрительные иллюзии). Большинство пациентов имели трудности в социальной и профессиональной адаптации, почти половина больных – в выполнении повседневных действий.

Таблица 1

Структура клинико-поведенческих и функциональных нарушений обследованных пациентов

Клинические признаки	Количество	
	абс.	%
<i>Жалобы</i>		
Снижение памяти	100	94
Головокружение	58	55
Головная боль	53	50
Снижение внимания	47	44
Снижение критики	37	35
Трудности в подборе слов	30	28
Неустойчивость при ходьбе	25	24
Затруднение при счете	10	9

Окончание табл. 1

Клинические признаки	Количество	
	абс.	%
<i>Неврологические нарушения</i>		
Пирамидные знаки	15	14
Постуральные нарушения	15	14
Дисфазия	10	9
Атактический синдром	8	7
Нейрогенные нарушения мочеиспускания	8	8
Дизартрия	7	7
Псевдобульбарные нарушения	6	6
<i>Аффективные нарушения</i>		
Эмоциональная лабильность	19	18
Снижение настроения	12	11
Раздражительность и агрессия	10	9
Повышенная тревожность	5	5
<i>Поведенческие и психотические нарушения</i>		
Нарушение восприятия	9	9
Бред	3	3
<i>Функциональные нарушения</i>		
Нарушение профессиональной адаптации	86	81
Нарушение социальной адаптации	81	76
Нарушение бытовой адаптации	46	43

Среди фоновой патологии наиболее часто встречались артериальная гипертензия – у 83 (78%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 29 (27%), сахарный диабет 2-го типа – у 8 (8%). 44 (42%) пациента перенесли инсульт, 7 (16%) из них находились в раннем восстановительном, 23 (52%) – в позднем восстановительном периоде, у 11 (32%) наблюдались остаточные явления инсульта. 34 (77%) человека перенесли единственный инсульт, 10 (23%) больных – повторный.

Степень выраженности когнитивных нарушений рассчитывалась при помощи тестов MMSE и FAB. Учитывая гетерогенность исследуемой группы, в качестве оценочного принимался наименьший результат одного из вышеуказанных тестов. Градация результатов данных шкал выполнялась согласно рекомендациям О. С. Левина [1] с дополнениями. Была выявлена следующая структура выраженности когнитивных нарушений: деменция легкой степени – у 43 (41%) пациентов, из них с бо-

лезнью Альцгеймера – 12; с сосудистыми когнитивными нарушениями – 11; с смешанными сосудисто-дегенеративными – 20; деменция средней степени – у 49 (46%) пациентов, из них с болезнью Альцгеймера – 16, с сосудистыми когнитивными нарушениями – 9, со смешанными когнитивными нарушениями – 24; деменция тяжелой степени – у 14 (13%) пациентов, из них с болезнью Альцгеймера – 8, со смешанными когнитивными нарушениями – 6.

Таким образом, среди пациентов с деменцией тяжелой степени больных с сосудистыми когнитивными нарушениями не было.

Средний балл MMSE составил Me (25; 75) = 18,5 (14; 21), FAB – 16 (14; 17), ТРЧ – 5 (2; 7), ТПС – 2 (0; 3). Различия в результатах отдельных тестов и субшкал среди пациентов с болезнью Альцгеймера и с сосудистыми когнитивными нарушениями представлены в табл. 2.

Таблица 2

Различия результатов нейропсихологического тестирования между пациентами с болезнью Альцгеймера и с сосудистыми когнитивными нарушениями

Стадия деменции	Показатель	Пациенты с болезнью Альцгеймера	<i>p</i>	Пациенты с сосудистыми когнитивными нарушениями
Легкая Умеренная	MMSE	21 (20; 22) 15,5 (13,5; 17)	<i>p</i> =0,012* Статистически не значимо	23 (22; 23) 17 (14; 19)
Легкая Умеренная	Ориентация в месте	4 (3; 4) 3 (3; 4)	<i>p</i> =0,011* Статистически не значимо	5 (4; 5) 4 (2; 4)
Легкая Умеренная	Воспроизведение	0 (0; 1) 0 (0; 0)	<i>p</i> =0,013* <i>p</i> =0,024*	2 (1; 2) 1 (0; 1)
Легкая Умеренная	Копирование	0 (0; 1) 0 (0; 0,5)	<i>p</i> =0,022* Статистически не значимо	1 (1; 1) 0 (0; 1)
Легкая Умеренная	ТПС (с подсказкой)	1,5 (0; 3) 0 (0; 1)	<i>p</i> =0,0025* <i>p</i> =0,005*	4 (4; 4) 3 (3; 5)
Легкая Умеренная	FAB	17,5 (16,5; 18) 15 (14,5; 17)	<i>p</i> =0,001* Статистически не значимо	16 (15; 16) 16 (14; 16)
Легкая Умеренная	Фонетическая беглость речи	3 (2,5; 3) 1,5 (1; 3)	<i>p</i> =0,0004* Статистически не значимо	2 (1; 2) 2 (1; 2)
Легкая Умеренная	ТРЧ (общий балл)	6 (4; 7,5) 2 (2; 4,5)	<i>p</i> =0,02* Статистически не значимо	8,5 (7; 9) 6 (3; 6,5)
Легкая Умеренная	Рисование стрелок	2 (2; 3) 0 (0; 2)	<i>p</i> =0,014* Статистически не значимо	4 (3; 4) 2,5 (1,3)

Примечание: * представлены только тесты, результаты которых статистически различаются между больными с указанными заболеваниями (критерий Манна–Уитни).

Как следует из табл. 2, на стадии легкой деменции пациенты с болезнью Альцгеймера показали достоверно худший результат по сравнению с больными с сосудистыми

когнитивными нарушениями в выполнении MMSE, в том числе по данным субшкал «ориентация в месте», «воспроизведение» и «копирование». Пациенты с болезнью Альцгей-

мера смогли вспомнить меньше слов в ТПС после интерферентного задания с учетом категориальной подсказки по сравнению с больными с сосудистыми когнитивными нарушениями. Пациенты с болезнью Альцгеймера продемонстрировали более низкий результат ТРЧ за счет затруднения в расстановке стрелок. В то же время общий балл FAB и, в частности, фонетическая вербальная беглость у пациентов с болезнью Альцгеймера были достоверно выше по сравнению с таковыми у больных с сосудистыми когнитивными нарушениями. Что касается деменции умеренной степени тяжести, то достоверные различия между двумя вышеуказанными группами пациентов были выявлены только по субшкале MMSE «воспроизведение», результат отсроченного воспроизведения ТПС с учетом подсказки следующий: пациенты с болезнью Альцгеймера выполнили данные задания хуже больных с сосудистыми когнитивными нарушениями. Обращает на себя внимание факт, что на стадии умеренной деменции не было зафиксировано различий между изучаемыми группами в общем балле MMSE, FAB и ТРЧ.

Таким образом, нарушение отсроченного воспроизведения с низкой эффективностью семантического кодирования явилось основным нейропсихологическим феноменом, имеющим дифференциально-диагностическое значение как при легкой, так и при умеренной деменции. Данное положение находит отражение в диагностических критериях болезни Альцгеймера [5] и полностью согласуется с данными многих авторов [3, 4]. Среди регуляторных процессов лишь инициация деятельности, лежащая в основе фонетической вербальной беглости, имеет дифференциальное значение, что также согласуется с данными N. L. Graham et al. (2004) [4]. Тем не менее диагностическая значимость данного теста, как и всей лобной батареи, уменьшается на стадии умеренной деменции. Неспецифичным на стадии уме-

ренной деменции становится и нарушение зрительно-пространственных функций.

Как следует из табл. 3, на стадии легкой деменции пациенты с болезнью Альцгеймера по сравнению с лицами со смешанными когнитивными нарушениями показали достоверно худший результат в выполнении субшкалы MMSE «ориентация в месте» и лучший результат в выполнении FAB, в частности, субшкал «концептуализация» и «фонетическая беглость речи». На стадии умеренной деменции пациенты с болезнью Альцгеймера продемонстрировали худший результат «воспроизведения» MMSE, ТРЧ (рисование циферблата) и лучше выполнили задания FAB, в частности, на усложненную реакцию выбора. На стадии тяжелой деменции достоверных различий между двумя вышеуказанными группами пациентов выявлено не было. При сравнении нейропсихологических параметров пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями и смешанными когнитивными нарушениями также были получены достоверные различия: пациенты со смешанными когнитивными нарушениями хуже выполнили задания MMSE «трехэтапное действие», «копирование» на стадии легкой деменции и ТПС – как на стадии легкой, так и умеренной деменции.

Таким образом, при сопоставлении смешанных когнитивных нарушений с болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными нарушениями отмечалась более сложная динамика нейропсихологических особенностей в зависимости от стадии познавательного дефицита. Тогда как на стадии легкой деменции разница между болезнью Альцгеймера и смешанными когнитивными нарушениями выявлена 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 смешанные когнитивные нарушения от сосудистых как на ста-

дии легкой, так и умеренной деменции является относительная недостаточность семантической памяти, что отчасти согласуется с данными N. L. Graham et. al. (2004) [4].

Таблица 3

Различия результатов нейропсихологического тестирования между пациентами со смешанными когнитивными нарушениями и болезнью Альцгеймера, сосудистыми когнитивными нарушениями

Стадия деменции	Показатель	Пациенты с болезнью Альцгеймера	<i>p</i>	Пациенты со смешанными когнитивными нарушениями	<i>p</i>	Пациенты с сосудистыми когнитивными нарушениями
Легкая Умеренная Тяжелая	MMSE	21 (20; 22) 15,5 (13,5; 17) 9 (5,5; 10)	HЗ HЗ HЗ	22 (20,5; 23) 17 (14; 18,5) 6 (4; 9)	HЗ HЗ –	23 (22; 23) 17 (14; 19) –
Легкая Умеренная Тяжелая	Ориентация в месте	4 (4; 4) 3 (3; 4) 2 (1; 2)	<i>p</i> =0,007* HЗ HЗ	4,5 (4; 5) 3,5 (3; 4) 1 (0; 1)	HЗ HЗ –	5 (4; 5) 4 (2; 4) –
Легкая Умеренная Тяжелая	Воспроизведение	0 (0; 1) 0 (0; 0) 0 (0; 0)	HЗ <i>p</i> =0,003* HЗ	1 (0,5; 2) 1 (0; 2) 0 (0; 0)	HЗ HЗ –	2 (1; 2) 1 (0; 1) –
Легкая Умеренная Тяжелая	Трехэтапное действие	3 (3; 3) 2 (1,5; 2,5) 1 (0; 1,5)	HЗ HЗ HЗ	3 (2; 3) 2 (1,5; 3) 1 (0; 1)	<i>p</i> =0,009* HЗ –	3 (3; 3) 2 (2; 3) –
Легкая Умеренная Тяжелая	Копирование	0 (0; 1) 0 (0; 0,5) 0 (0; 0)	HЗ HЗ HЗ	0 (0; 1) 0 (0; 0) 0 (0; 0)	<i>p</i> =0,028* HЗ –	1 (1; 1) 0 (0; 1) –
Легкая Умеренная Тяжелая	ТПС (с подсказкой)	1,5 (0; 3) 0 (0; 1) 0 (0; 0)	HЗ HЗ HЗ	2 (2; 3) 1 (0; 3) 1 (0; 2,5)	<i>p</i> =0,0006* <i>p</i> =0,007* –	4 (4; 4) 3 (3; 5) –
Легкая Умеренная Тяжелая	FAB	17 (16; 18) 15 (14,5; 17) 9 (3; 16)	<i>p</i> =0,002* HЗ HЗ	16 (15; 17) 14,5 (12,5; 16; 5) 7,5 (5,5; 11,5)	HЗ HЗ –	16 (15; 16) 16 (14; 16) –
Легкая Умеренная Тяжелая	Концептуализация	3 (2; 3) 2 (1; 3) 1 (0; 2)	<i>p</i> =0,004* HЗ HЗ	2 (1; 2) 2 (1; 2,5) 0,5 (0; 1,5)	HЗ HЗ –	2 (1; 3) 2 (2; 2) –
Легкая Умеренная Тяжелая	Усложненная реакция выбора	3 (3; 3) 3 (3; 3) 0 (0; 3)	HЗ <i>p</i> =0,048* HЗ	3 (2; 3) 3 (2; 3) 0(0;1)	HЗ HЗ –	3 (2; 3) 3 (2; 3) –
Легкая Умеренная Тяжелая	Беглость речи	3 (2,5; 3) 1,5 (1; 3) 1 (0; 2)	<i>p</i> =0,005* HЗ HЗ	2 (2; 2,5) 2 (1; 2) 0 (0; 1,5)	HЗ HЗ –	2 (1; 2) 2 (1; 2) –
Легкая Умеренная Тяжелая	ТРЧ (общий балл)	6 (4; 7,5) 2 (2; 4,5) 1 (0; 4)	HЗ <i>p</i> =0,033* HЗ	7 (5; 9) 5 (3; 7) 1 (1,2)	HЗ HЗ –	8,5 (7; 9) 6 (3,5; 6) –
Легкая Умеренная Тяжелая	Рисование циферблата	4 (3; 4) 2 (2; 3) 1 (0; 3)	HЗ <i>p</i> =0,029* HЗ	3 (3; 5) 3 (2; 4) 1 (1; 2)	HЗ HЗ –	4,5 (4; 5) 3,5 (1,5; 4) –

Примечание: HЗ – статистически не значимо; * представлены только тесты, результаты которых статистически различаются между данными, полученными у пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанными когнитивными нарушениями, между лицами с сосудистыми когнитивными нарушениями и смешанными когнитивными нарушениями (критерий Манна–Уитни).

Выводы

Использованный в исследовании метод сопоставления нейropsychологических параметров пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми когнитивными нарушениями и смешанными когнитивными нарушениями на идентичной стадии познавательного дефицита показал, что различия в когнитивных профилях между указанными группами зависят от стадии процесса. В дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений 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 смешанных сосудистых и сосудистых когнитивных нарушений на стадии легкой и умеренной деменции. В целом дифференциальная диагностика трех рассмотренных в статье типов когнитивных нарушений наиболее полно может быть выполнена лишь на стадии умеренной деменции при помощи оценки эпизодической, семантической памяти и зрительно-пространственных функций.

Библиографический список

1. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕД-пресс-информ 2010; 256.
2. Черкасова В. Г. Вторичные церебральные атрофии: клиническая характеристика, диагностика и возможности терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2005; 33.
3. Шестаков В. В., Кулеш А. А. Нейropsychологический профиль когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Пермский медицинский журнал 2011; 28: 17–21.
4. Grabam N. L., Emery T., Hodges J. R. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 61–71.
5. Hort J., O'Brien J. T., Gainotti G. et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. European Journal of Neurology 2010; 17: 1236–1248.
6. Reed B. R., Mungas D. M., Kramer J. H. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. J. Brain 2007; 130: 731–739.
7. Willem J. R. Bossers, Lucas H. V. Van der Woude, Froukje Boersma et al. Recommended measures for the assessment of cognitive and physical performance in older patients with dementia: a systematic review. J. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra 2012; 2: 589–609.

Материал поступил в редакцию 26.03.2013