

Субъективные и функциональные когнитивные нарушения: диагностика с использованием биологических маркеров болезни Альцгеймера



Парфенов В.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Захаров В.В., Шевцова К.В., Червякова Я.И.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Нарушения когнитивных функций (КФ) являются одним из наиболее частых расстройств в пожилом возрасте. Развитию деменции на протяжении нескольких лет обычно предшествуют субъективные (СКН) и умеренные когнитивные нарушения (УКН). При СКН повышен риск развития УКН и деменции, однако СКН длительно могут не прогрессировать и во многих случаях носят функциональный характер (функциональные КН – ФКН). Обсуждаются проявления и вопросы диагностики СКН и ФКН, возможности диагностики болезни Альцгеймера (БА) на стадии СКН с использованием биологических маркеров БА в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Представлены результаты длительного (более 4 лет) наблюдения двух пациентов с СКН, у которых при повторных нейропсихологических обследованиях не отмечалось существенных нарушений. У одного пациента с СКН выявлены положительные биологические маркеры БА в ЦСЖ, что позволило предположить раннюю (вторую) стадию БА, а в другом наблюдении их отсутствие свидетельствовало о функциональном характере КН. Обсуждаются вопросы ведения пациентов с СКН, возможности антиамилоидной терапии при установлении альцгеймеровской природы КН.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; субъективные когнитивные нарушения; функциональные когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; биологические маркеры болезни Альцгеймера.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Гришина ДА, Локшина АБ, Захаров ВВ, Шевцова КВ, Червякова ЯИ. Субъективные и функциональные когнитивные нарушения: диагностика с использованием биологических маркеров болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2025;17(1):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-4-9

Subjective and functional cognitive impairment: diagnostics using biological markers of Alzheimer's disease

Parfenov V.A., Grishina D.A., Lokshina A.B., Zakharov V.V., Shevtsova K.V., Chervyakova Ya.I.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Cognitive impairment (CI) is one of the most common disorders in elderly. The development of dementia is usually preceded by subjective (SCI) and mild cognitive impairment (MCI) over several years. Patients with SCI are at increased risk of developing MCI and dementia, but SCI may not progress for a long time and in many cases is functional in nature (functional CI – FCI). The article discusses the manifestations and diagnostic issues of SCI and FCI and the possibilities of diagnosing Alzheimer's disease (AD) at the SCI stage using biological markers for AD in cerebrospinal fluid (CSF). The article presents the results of a long-term follow-up (more than 4 years) of two patients with SCI who showed no significant disturbances in repeated neuropsychological examinations. In one patient with SCI, positive biological markers for AD were found in the CSF, indicating an early (second) stage of AD, while in the other patient the absence of these markers indicated a functional nature of the CI. The article discusses the treatment of patients with SCI and the possibilities of anti-amyloid therapy when the Alzheimer's nature of CI is detected.

Keywords: cognitive impairment; subjective cognitive impairment; functional cognitive impairment; Alzheimer's disease; biological markers of Alzheimer's disease.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Grishina DA, Lokshina AB, Zakharov VV, Shevtsova KV, Chervyakova YaI. Subjective and functional cognitive impairment: diagnostics using biological markers of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2025;17(1):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-4-9

Нарушения когнитивных функций (КФ) являются одним из наиболее частых расстройств в пожилом возрасте, выраженные нарушения КФ (деменция) отмечаются у 5% пожилого населения. По прогнозам, в 2050 г. число больных с деменцией может превысить 150 млн

[1]. Существует большое число заболеваний, которые могут приводить к развитию деменции, большинство (70–80%) случаев деменции составляют болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярные заболевания и их сочетания [2].

Развитию деменции на протяжении нескольких лет обычно предшествуют субъективные когнитивные нарушения (СКН) и умеренные КН (УКН) [2]. УКН представляют собой установленные при нейропсихологическом обследовании когнитивные нарушения (КН), которые не приводят к утрате функциональной активности, но могут вызывать затруднения при обучении новым формам деятельности [3, 4]. Распространенность УКН увеличивается с возрастом, составляя 6,7% в возрасте 60–64 года и 25,2% в возрасте 80–84 года [3].

Диагностика причины КН, использование биологических маркеров БА

Диагностика наличия и степени КН основывается на тщательной оценке истории заболевания и жалоб как самого пациента, так и его окружающих (родственников, близких), данных анамнеза, результатах нейропсихологических методов исследования, оценке влияния КН на повседневную (профессиональную, социальную, бытовую) активность [2]. В случае деменции наблюдаются выраженные затруднения хотя бы в одной из сфер повседневной жизни, при УКН пациент может испытывать незначительные затруднения по сравнению с прошлым опытом, которые не ограничивают его независимость.

При выявлении КН с целью выяснения их потенциальных причин и исключения сопутствующих состояний/заболеваний, усугубляющих КН, необходимо проведение лабораторного обследования, включая общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, липидного профиля, оценку сывороточных уровней гормонов щитовидной железы, витамина В₁₂, фолиевой кислоты. Необходимо оценивать эмоциональную сферу пациентов с КН (тревожность, депрессия, другие нервно-психические расстройства).

Нейровизуализационное обследование: компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — позволяет выявить причину КН в случае некоторых заболеваний (цереброваскулярное заболевание, опухоль, субдуральная гематома, нормотензивная гидроцефалия и др.). Для БА характерны атрофические изменения, которые наиболее выражены в медиальных отделах височных долей и в теменных отделах головного мозга. Однако следует учитывать, что атрофические изменения часто наблюдаются и у здоровых людей пожилого и старческого возраста.

В последние годы для диагностики БА используются биологические маркеры, при их наличии предлагается выделение нескольких стадий БА (см. таблицу) [5]. Для БА характерно снижение концентрации бета-амилоида (низкий уровень Аβ₄₂, рост соотношения Аβ₄₀/Аβ₄₂) и повышение уровня общего и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии [5, 6]. Наиболее простым и относительно недорогим методом является анализ ЦСЖ, который начинает использоваться в нашей стране и позволяет установить или исключить БА во многих сложных в диагностическом плане случаях [7–10].

Субъективные когнитивные нарушения

В настоящее время увеличивается число людей, которых беспокоит снижение памяти и/или других КФ, являющееся поводом для обращения к врачу [11]. У 20–30% пациентов, которые обращаются с жалобой на когнитивное снижение в специализированные клиники (клиники памяти), не обнаруживаются отклонений от нормы при нейропсихологическом обследовании [12], что расценивается как СКН. Распространенность СКН существенно увеличивается с возрастом; среди людей 70 лет и старше, которые при нейропсихологическом тестировании показывают нормальные результаты, больше половины (50–80%) предъявляют когнитивные жалобы [13].

В 2014 г. международная группа экспертов выступила с инициативой выделения СКН [14]. Согласно предложенным критериям, для пациентов с СКН характерно, во-первых, наличие ощущения постепенного (не острого) снижения когнитивных способностей (преимущественно ухудшение памяти), во-вторых, отсутствие изменений по стандартизированным нейропсихологическим тестам (с учетом возраста и уровня образования), в-третьих, нормальная ежедневная активность [14]. Этим они отличаются от пациентов с УКН и выраженными КН (деменцией), у которых наличие КН подтверждается результатами объективного обследования, а выраженные КН (деменция) приводят к снижению ежедневной (профессиональной, бытовой, социальной) активности.

СКН не выделяются в последней Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11), а также в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим болезням 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5). Пациенты с СКН расцениваются как здоровые люди, у которых имеющиеся жалобы могут отражать связанное с увеличением возраста ухудшение КФ [15]. В значительной части случаев наблюдается регресс жалоб с течением времени [15].

Среди пациентов с СКН преобладают люди, у которых жалобы отражают связанное с увеличением возраста ухудшение КФ и служат причиной психологического дистресса, опасения развития слабоумия [14, 15]. У многих пациентов СКН вызваны эмоциональными нарушениями (тревогой, депрессией), стрессовыми событиями, хроническими болевыми синдромами, осложнением от приема лекарственных средств. Однако существенную часть составляют пациенты с развивающимися нейродегенеративными (БА, лобно-височная дегенерация, деменция с тельцами Леви и др.) или цереброваскулярными заболеваниями, а также с другой органической патологией головного мозга. СКН могут быть вызваны сахарным диабетом, артериальной гипертензией, дефицитом витамина В₁₂ и другими соматическими заболе-

Стадии БА при наличии биологических маркеров заболевания (по [5], с изменениями)

Stages of AD when biological markers of the disease are present (according to [5], with changes)

| Стадия 1 | Стадия 2 | Стадия 3 | Стадия 4 | Стадия 5 | Стадия 6 |
|---------------|----------|----------|-----------------|--------------------|---------------------|
| Бессимптомная | СКН | УКН | Деменция легкая | Деменция умеренная | Деменция выраженная |

ваниями. В тех случаях, когда нет психических и соматических причин, позволяющих объяснить СКН, а родственники или близкие отмечают снижение когнитивного уровня у пациента, существенно повышается вероятность развития БА или другого нейродегенеративного заболевания [15].

Для выяснения причин развития СКН важно выяснить, нарушение каких функций вызывает обеспокоенность пациента (снижение памяти, речь, концентрация внимания, ориентация, зрительно-пространственные функции, управляющие функции), имеются ли эмоциональные (тревожные, депрессивные) либо психические нарушения, сопутствующие заболевания (например, хронические болевые синдромы, хроническая инсомния, стрессовая ситуация), нет ли употребления алкоголя, психотропных средств. СКН могут быть ошибочно установлены, если при нейропсихологическом исследовании используются только основные (обычно краткие) нейропсихологические тесты — Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), тест рисования часов. При СКН требуется полное нейропсихологическое обследование, которое позволяет обнаружить изменения и установить УКН [14, 15].

Эпидемиологические исследования показывают, что наличие СКН ассоциируется с риском прогрессирования КН, развития УКН, а в дальнейшем — деменции [16]. Прогрессирование СКН в УКН в течение года в среднем составляет 6,7%, прогрессирование СКН в УКН или деменцию происходит в течение в среднем 15 лет [17]. У пациентов с СКН риск развития УКН повышен в 4,5 раза, риск развития БА — в 6,5 раза в сравнении с людьми, которые не отмечают когнитивное снижение [18]. В тех случаях, когда у пациентов с СКН выявляются биологические маркеры БА, существенно повышается риск прогрессирования КН до УКН и деменции [19].

Предложено выделить форму СКН+, которая имеет более высокую вероятность прогрессирования и включает [15]: субъективное снижение памяти при сохранности других КФ, длительность жалоб не более 5 лет, возраст 60 лет и старше, обеспокоенность наличием нарушений, стойкость нарушений, обращение за медицинской помощью, подтверждение забывчивости близкими или знакомыми, которые наблюдают пациента в течение длительного времени.

Исследование биологических маркеров БА показывает, что характерные для БА изменения обнаруживаются у 7–40% пациентов с СКН, при этом их частота выше среди пациентов с СКН+ [15]. Наблюдение пациентов с СКН и наличием биологических маркеров БА демонстрирует, что примерно у половины из них в течение 3 лет развиваются УКН или деменция [20]. Выявление у пациентов с СКН биологических маркеров БА, по мнению некоторых авторов, позволяет расценивать это состояние как раннюю клиническую стадию БА, которой предшествует бессимптомная стадия БА [5, 6, 15].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент М., 67 лет, впервые обратился в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета в сентябре 2020 г. с жалобами на снижение памяти, концентрации внимания в течение последних двух лет. Пациент имеет высшее образование, по специальности инженер-математик,

продолжает работу. В течение 10 лет страдает артериальной гипертензией, принимает регулярно валсартан 80 мг/сут, артериальное давление (АД) поддерживается на уровне 130/80 мм рт. ст.

Рост — 182 см, масса тела — 82 кг. При нейропсихологическом обследовании не выявлено существенных отклонений от нормы. По КШОПС пациент набрал 28 из 30 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции (ШОЛД) — 16 из 18 баллов. Тест рисования часов — 10 баллов. Тест 12 слов: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо восемь слов и четыре с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо семь слов и пять слов с подсказкой (всего 12 слов). В тесте литеральных ассоциаций назвал 20 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций — 12. Номинативная функция речи (называние изображений предметов) не нарушена (две фонематические подсказки). Тест соединения цифр, часть А, — 68 с, тест соединения цифр и букв — 110 с. Обнаружены умеренная выраженность депрессии (18 баллов по Шкале депрессии Бека), выраженная личностная тревога (49 баллов) и умеренная ситуационная тревога (38 баллов) по шкале Спилбергера.

В общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений. Уровень витамина В₁₂, фолиевой кислоты в норме. При МРТ головного мозга обнаружены признаки церебральной микроангиопатии (I стадия по шкале Фазекас), легкое диффузное расширение субарахноидальных пространств, боковые желудочки не расширены, сглаженность продольной складчатости головок гиппокампа билатерально (атрофия I-й степени).

Таким образом, по результатам обследования были диагностированы СКН на фоне эмоционально-аффективного расстройства (умеренной тревоги и депрессии).

При наблюдении пациента в течение 4 лет не отмечено нарушений при повторных нейропсихологических обследованиях, все показатели остаются в норме. Например, через 4 года тест 12 слов: при непосредственном воспроизведении назвал пять слов и семь с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении — шесть слов и шесть с подсказкой (всего 12 слов). При оценке эмоционального состояния нет признаков депрессии по шкале Бека (9 баллов), имеются умеренно выраженная личностная тревога (42 балла) и низкая ситуационная тревога (30 баллов) по шкале Спилбергера. При повторной МРТ головного мозга не обнаружено нарастания изменений. Пациент продолжает работать, однако стало сложно переименовывать файлы на компьютере, составлять таблицы, беспокоит прогрессирующая забывчивость.

Проведено исследование ЦСЖ с помощью электрохемилюминесцентного анализа (Roche Diagnostics на анализаторе Cobas e 601 в соответствии с утвержденной методикой), при котором выявлено снижение уровня бета-амилоида (Aβ₄₂ — 742,9 пг/мл при норме 1030 пг/мл и более), нормальный уровень общего (146,9 пг/мл при норме 300 пг/мл и менее) и фосфорилированного тау-протеина (12,9 пг/мл при норме 27 пг/мл и менее).

Таким образом, у пациента длительное время отсутствовали изменения КФ при повторных нейропсихологических исследованиях и прогрессирование поражения головного мозга по данным МРТ, однако сам пациент отмечает прогрессирование КН, при исследовании ЦСЖ обнаружены биомаркеры БА, поэтому состояние расценено как СКН на фоне альцгеймеровской патологии (вторая стадия БА).

Функциональные когнитивные нарушения

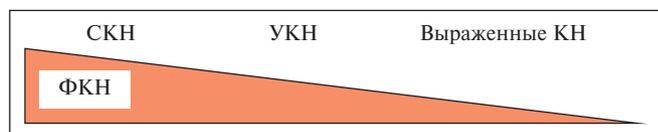
ФКН устанавливаются в тех случаях, когда при длительном наблюдении пациента не удается выявить заболевание, объясняющее его жалобы [21, 22]. По данным нейропсихологического обследования в большинстве случаев вначале определяются СКН или УКН либо, что значительно реже, выраженные КН (см. рисунок), однако последующее длительное наблюдение демонстрирует отсутствие прогрессирования КН и акцентуацию пациента на своих жалобах, что позволяет предположить ФКН [23]. Колебания выраженности КН, отсутствие вызывающих КН заболеваний и биомаркеров нейродегенеративного заболевания подтверждают функциональный характер КН [23]. Для пациентов с ФКН характерны жалобы на снижение памяти и концентрации внимания, периодические «провалы в памяти» [22, 24].

Частота ФКН колеблется в пределах от 12 до 56% среди всех случаев первичных обращений в специализированные клиники памяти [23]. ФКН могут оставаться стабильными, усиливаться (в редких случаях — до степени деменции) или полностью регрессировать, у большинства пациентов это может быть связано с провоцирующими факторами (хронические болевые синдромы, стрессовые состояния, эмоциональные расстройства), но в некоторых случаях не обнаруживаются причины, позволяющие объяснить изменения КФ [23].

Диагностика ФКН представляет большие проблемы, особенно на ранней стадии, при первом обращении пациента к врачу. Следует учитывать возможность функциональных симптомов в дебюте различных нейродегенеративных, соматических и психических заболеваний. Стойкое течение или даже прогрессирование КН, возможное при ФКН, требует исключения других причин когнитивного снижения. Поэтому большинство врачей в таких случаях предпочитают диагнозы СКН или УКН, учитывая возможность ошибочной диагностики ФКН. В клиниках памяти ФКН определяют только в случаях длительного (не менее 6 мес) наблюдения пациента, если не обнаруживается другая причина КН [23]. Пациентов с ФКН отличают от пациентов с СКН наличие выраженных жалоб на когнитивное снижение, убежденность в наличии серьезных проблем, несмотря на разъяснения врача об отсутствии заболевания мозга [23].

Наличие депрессии, тревожных или соматоформных расстройств часто сопровождается когнитивными жалобами и КН при тестировании, однако эксперты предлагают расценивать их как псевдокогнитивные и не относить к истинным ФКН [23]. В специализированных клиниках памяти почти у половины пациентов с предположительным ФКН обнаруживаются эмоциональные (депрессивные, тревожные) расстройства, в таких случаях КН обычно не расцениваются как функциональные [21].

Важно отметить, что в DSM-5 выделены функциональные неврологические нарушения (сенсорные и двигательные). В настоящее время предложены следующие кри-



ФКН в структуре когнитивных расстройств
FCI in the structure of cognitive disorders

терии ФКН как подтипа функциональных неврологических расстройств: 1) наличие КН в одной или нескольких сферах; 2) внутренняя противоречивость (появление нарушений только в определенных ситуациях); 3) отсутствие объясняющих КН соматических, неврологических или психических заболеваний; 4) внутренний дистресс пациента и/или нарушения в профессиональной, социальной или бытовой деятельности, ощущение в необходимости дальнейшего медицинского обследования [23].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Ж., 63 лет, в течение 8 лет предъявляет жалобы на снижение памяти на текущие события, снижение концентрации внимания. Пациентка забывает, куда положила вещи, отмечает трудности подбора слов, однако при этом нет нарушений социальной и бытовой активности. Впервые обратилась в КНБ в апреле 2021 г. У пациентки высшее образование, по специальности инженер. В настоящее время на пенсии.

При обследовании в КНБ: рост — 165 см, масса тела — 68 кг. АД — 120/80 мм рт. ст. При нейропсихологическом исследовании не выявлено отклонений от нормы. По КШОПС пациентка набрала 28 из 30 баллов, по ШОЛД — 16 из 18 баллов. Тест 12 слов: при непосредственном воспроизведении названо 10 слов, с подсказкой — два слова (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении названо восемь слов, с подсказкой — три слова (всего 11 слов). Праксис и гнозис не нарушены. Тест рисования часов — 9 из 10 баллов. В тесте литеральных ассоциаций называет 15 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций — 15. Номинативная функция речи (называние изображений предметов) не нарушена. Тест соединения цифр, часть А, — 60 с, тест соединения цифр и букв — 80 с. При оценке эмоционального состояния нет признаков депрессии по шкале Бека (10 баллов), имеются субклиническая депрессия по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, выраженная личностная (49 баллов) и умеренная ситуационная тревога (35 баллов) по шкале Спилбергера. По результатам нейропсихологического обследования были диагностированы СКН.

В общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений. Уровни витамина В₁₂, фолиевой кислоты в норме. При МРТ головного мозга (февраль 2023 г.) обнаружено легкое диффузное расширение субарахноидальных пространств, боковые желудочки не расширены, сглаженность продольной складчатости головок гиппокампа билатерально (атрофия 1-й степени).

Длительное наблюдение пациентки показало ее беспокойство в отношении нарушений памяти, колебания выраженности этого беспокойства, однако при повторных нейропсихологических исследованиях изменений не обнаружено. Например, через 4 года тест 12 слов: при непосредственном воспроизведении названо 11 слов и с подсказкой одно слово (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 11 слов и с подсказкой одно слово (всего 12 слов). При оценке эмоционального состояния нет признаков депрессии по шкале Бека (7 баллов), имеется умеренно выраженная личностная тревога (39 баллов) и низкая ситуационная тревога (25 баллов) по шкале Спилбергера.

В ЦСЖ (Roche Diagnostics на анализаторе Cobas e 601 в соответствии с утвержденной методикой) не выявлено изменений в показателях биомаркеров (Аβ₄₂ — 1542,00 пг/мл при норме 1030 пг/мл и более), нормальный уровень общего

(132,5 пг/мл при норме 300 пг/мл и менее) и фосфорилированного тау-протеина (11,3 пг/мл при норме 27 пг/мл и менее).

Таким образом, у пациентки длительное время отмечается отсутствие изменений КФ при повторных нейропсихологических обследованиях и существенного поражения головного мозга по данным МРТ, выраженная акцентуация на нарушениях КФ, отсутствие положительных биомаркеров БА. СКН у пациентки, вероятно, носят функциональный характер.

Ведение пациентов с СКН

Основу ведения пациентов с СКН составляют нелекарственные методы. Рекомендуется следовать правилам профилактики деменции: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, поддержание оптимального уровня АД, эффективное лечение сахарного диабета (при его наличии), поддержание нормальной массы тела, высокая умственная, социальная и бытовая активность, регулярная физическая активность, правильное питание, эффективное лечение психических и эмоциональных нарушений при их наличии, поддержание нормального сна [25]. Наиболее эффективна комбинация всех нелекарственных методов терапии, что показывают результаты длительного наблюдения людей пожилого возраста [26], пациентов с СКН [27]. По данным одного из последних метаанализов, регулярные физические упражнения более существенно уменьшают СКН, чем когнитивный тренинг [11].

В последние два года в США и некоторых других странах начинают использоваться антиамилоидные моноклональные антитела, действие которых направлено на профилактику прогрессирования БА [28]. В настоящее время доказана эффективность леканемаба в отношении замедления прогрессирования БА на стадии УКН и легкой деменции [29]. Недавно опубликованы данные об эффективности еще одного антиамилоидного препарата — донанемаба [30]. Применение этих препаратов рекомендуется только на стадии УКН и легкой деменции вследствие БА, подтвержденной наличием биологических маркеров заболелания [31]. Если пациент имеет СКН, рекомендуется его динамическое наблюдение и при прогрессировании до степени УКН обсуждение вопроса о начале антиамилоидной терапии. Многие вопросы эффективности и безопасности новых дорогих антиамилоидных препаратов требуют дальнейшего изучения, а также их оценки в реальной клинической практике [31, 32].

Таким образом, использование биологических маркеров БА в ЦСЖ позволяет в случаях СКН предположить раннюю (вторую) стадию БА или, напротив, установить функциональный характер КН. Выявление на стадии СКН альцгеймеровской природы КН указывает на необходимость наблюдения пациента и в случае прогрессирования КН до стадии УКН обсуждения целесообразности использования антиамилоидной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/s2468-2667(21)00249-8
2. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaja IS. Cognitive disorders. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.).]
3. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
4. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.).]
5. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
6. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 Apr 29.
7. Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АЮ. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки при ведении пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 [Parfenov VA, Grishina DA, Tyurina AYU. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 (In Russ.).]
8. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.).]
9. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клиничко-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 [Shevtsova KV, Rozhkov DO, Grishina DA, et al. Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 (In Russ.).]
10. Гришина ДА, Хаялиева НА, Гринюк ВВ, Тюрина АЮ. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 [Grishina DA, Khayalievna NA, Grinyuk VV, Tyurina AYU. Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):47-53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53 (In Russ.).]

11. Yu XH, Li XR, Du ZR, et al. Effects of non-pharmacological interventions for adults with subjective cognitive decline: a network meta-analysis and component network meta-analysis. *BMC Med.* 2024 Jun 27;22(1):272. doi: 10.1186/s12916-024-03491-z
12. Van der Flier WM, Scheltens P. Amsterdam Dementia Cohort: Performing Research to Optimize Care. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1091-1111. doi: 10.3233/JAD-170850
13. Van Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, et al. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2018 Jul 24;91(4):e300-e312. doi: 10.1212/WNL.0000000000005863. Epub 2018 Jun 29.
14. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-1) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in pre-clinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001 Epub 2014 May 3.
15. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* 2020 Mar;19(3):271-8. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0. Epub 2020 Jan 17.
16. Parfenov VA, Zakharov VV, Kabaeva AR, Vakhnina NV. Subjective cognitive decline as a predictor of future cognitive decline: a systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2020 Jul-Sep;14(3):248-57. doi: 10.1590/1980-57642020dn14-030007
17. Pritchep LS, John ER, Ferris SH, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging.* 2006 Mar;27(3):471-81. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.021. Epub 2005 Oct 6.
18. Lin Y, Shan PY, Jiang WJ, et al. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2019 Jan;40(1):41-9. doi: 10.1007/s10072-018-3620-y. Epub 2018 Nov 5.
19. Rostamzadeh A, Bohr L, Wagner M, et al. Progression of Subjective Cognitive Decline to MCI or Dementia in Relation to Biomarkers for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Neurology.* 2022 Oct 25;99(17):e1866-e1874. doi: 10.1212/WNL.0000000000201072. Epub 2022 Aug 26.
20. Wolfsgruber S, Polcher A, Koppara A, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):939-50. doi: 10.3233/JAD-161252
21. Bhome R, Huntley JD, Price G, Howard RJ. Clinical presentation and neuropsychological profiles of Functional Cognitive Disorder patients with and without co-morbid depression. *Cogn Neuropsychiatry.* 2019 Mar;24(2):152-64. doi: 10.1080/13546805.2019.1590190. Epub 2019 Mar 11.
22. McWhirter L, Ritchie C, Stone J, Carson A. Functional cognitive disorders: a systematic review. *Lancet Psychiatry.* 2020 Feb;7(2):191-207. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30405-5. Epub 2019 Nov 12.
23. Ball HA, McWhirter L, Ballard C, et al. Functional cognitive disorder: dementia's blind spot. *Brain.* 2020 Oct 1;143(10):2895-903. doi: 10.1093/brain/awaa224
24. Millman LSM, Williams IA, Jungilligens J, Pick S. Neurocognitive performance in functional neurological disorder: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2025 Jan;32(1):e16386. doi: 10.1111/ene.16386. Epub 2024 Jul 2.
25. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017 Dec 16;390(10113):2673-734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20.
26. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. 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. *Lancet.* 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
27. Chatterjee P, Kumar DA, Naqushbandi S, et al. Effect of Multimodal Intervention (computer based cognitive training, diet and exercise) in comparison to health awareness among older adults with Subjective Cognitive Impairment (MISCI-Trial) – A Pilot Randomized Control Trial. *PLoS One.* 2022 Nov 3;17(11):e0276986. doi: 10.1371/journal.pone.0276986
28. Cummings J, Osse AML, Cammann D, et al. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioDrugs.* 2024 Jan;38(1):5-22. doi: 10.1007/s40259-023-00633-2. Epub 2023 Nov 13.
29. Jönsson L, Wimo A, Handels R, et al. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 May 22;29:100657. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100657
30. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Aug 8;330(6):512-27. doi: 10.1001/jama.2023.13239
31. Perneczky R, Dom G, Chan A, et al. Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2024 Feb;31(2):e16049. doi: 10.1111/ene.16049. Epub 2023 Sep 11.
32. Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2024 Feb;94:102203. doi: 10.1016/j.arr.2024.102203. Epub 2024 Jan 20.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

03.12.2024 / 29.01.2025 / 30.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Гришина Д. А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

Захаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Шевцова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-4234-2503>

Червякова Я.И. <https://orcid.org/0000-0002-3455-6440>