

3. Николаева Е.И. Предсказания детства: возможен ли прогноз здоровья взрослого, основанный на изучении данных развития ребенка (на примере лонгитюдных исследований) // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2016. – № 2(37) [Электронный ресурс]. – URL: <http://mpgj.ru> (дата обращения: 30.06.2016).
4. Психофизиологические критерии индивидуальной реакции в ситуации острого эмоционального стресса / С.Л. Соловьева, В.И. Николаев, Н.П. Денисенко [и др.] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2012. – № 4 (15) [Электронный ресурс] – URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 20.09.2016).
5. Рукавишников А.А., Соколова М.В. Пособие по применению личностного опросника Р. Кеттелла 16 PF. - 3-е изд. – Ярославль: НПЦ «Психодиагностика», 2000. – 34 с.
6. Современные представления о психической норме и патологии: Психологический, клинический и социальный аспекты / отв. ред. Н.Л. Белопольская. – М.: Когито-Центр, 2015. – 293 с. (Клиническая психология).
7. Соловьева С.Л. Психическая норма в медицинской психологии // Современные представления о психической норме и патологии: Психологический, клинический и социальный аспекты / отв. ред. Н.Л. Белопольская. – М.: Когито-Центр, 2015. – С. 23
8. Урываев В.А., Липов В.Н., Витютин Т.А. Время изменений: социальные изменения и изменения личности // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2011. – № 7 (77). – С. 160–164.
9. Aboud F.E., Yousafzai A.K. Global Health and Development in Early Childhood // Annu Rev Psychol. – 2015. – Vol. 66. – P. 433–457.

Рощина И.Ф., Селезнева Н.Д.

КОГНИТИВНЫЕ И НЕКОГНИТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У РОДСТВЕННИКОВ 1-ОЙ СТЕПЕНИ РОДСТВА ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА (КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Введение. Среди профессиональных задач, которые стоят перед клиническим (медицинским) психологом (нейропсихологом) в работе с пациентами «третьего возраста», следует отметить работу с родственниками пациентов с деменциями позднего возраста с целью выявления у них ранних симптомов мнестикоинтеллектуального снижения, а также проведение психотера-

певтической и коррекционной работы для улучшения качества жизни родственников больных.

Исследование особенностей когнитивной и некогнитивной сферы у родственников 1-й степени родства больных болезнью Альцгеймера (БА) обусловлено современными представлениями о том, что на уже на преморбидном этапе БА, задолго до появления болезни, существуют специфические когнитивные особенности, которые могут быть использованы для идентификации повышенного риска развития нейродегенеративного заболевания.

Серия исследований, направленных на поиск предикторов вероятности развития БА у родственников 1 степени родства больных БА, а также возрастных паттернов риска развития болезни, привела к изучению возможных нейропсихологических маркеров БА у родственников пациентов [8,9,10].

В работах последнего времени отмечается, что родственники 1-й степени родства больных БА могут быть группой риска развития указанного заболевания [8,9,10]. В 22х-летнем проспективном исследовании, в частности, было установлено, что более низкие оценки по тестам вербальной памяти и абстрактного мышления имеют те лица, у которых спустя 10 лет после базисного обследования была диагностирована БА [11]. Сходные результаты о вдвое более частом развитии БА спустя 15 лет после первичного тестирования у лиц с более низкими показателями по тестам, оценивающим зрительную память получены в другой работе [12].

В 20-летнем проспективном исследовании было установлено, что значимо более низкие показатели по шкале MMSE имели дети пациентов с БА по сравнению с группой контроля [8]. В работе L. Backman и соавт. [13] при анализе риска развития БА у родственников 1 степени родства в сравнении с группой контроля показана определённая связь ряда низких когнитивных показателей (способность к обучению, кратковременная память, исполнительные и вербальные функции) с последующим развитием деменции в группе родственников, достигших 65-летнего возраста. При этом временной интервал, предшествующий клиническим симптомам БА, составил от 2 до 10 лет. В сравнительном исследовании вербальных функций (в том числе, вербаль-

ного обучения) в когорте из 623 детей больных БА (средний возраст – 53 г.) и группы контроля (157 чел.) установлены значительно более низкие результаты опосредованной вербальной памяти у детей пациентов с БА [14].

Изучение 100 семей детей, имеющих двух страдающих БА родителей, выявило увеличение риска развития БА, коррелирующего с их возрастом [15]. В 22,6% случаев в группе детей (297 чел.) БА развилась в возрасте до 60 лет, риск развития БА у детей старше 60 лет составил 31,0%, после 70 лет он вырос до 41,8%.

В более поздних исследованиях большое внимание уделялось роли носительства $\epsilon 4$ аллеля ApoE гена у родственников пациентов с БА. L.A. Cupples et al. и H.Payami et al. показан максимальный риск развития БА у родственников 1 степени родства больных БА, имеющих ApoE4(+) генотип [16, 17].

В проспективном 33х-месячном исследовании R.J. Caselli et al. выявлены более низкие показатели вербальной памяти (запоминание и воспроизведение) и усвоения практических навыков у 87 родственников 1 степени родства больных БА (средний возраст – 60 лет) – носителей $\epsilon 4$ аллеля ApoE гена, по сравнению с 93 родственниками, не имеющими $\epsilon 4$ аллеля [18].

Сходная закономерность обнаружена J.A. Levy et al., свидетельствующая о более низких результатах по тестам, оценивающих вербальное запоминание и воспроизведение, внимание, а также рабочую память у родственников пациентов с БА-носителей $\epsilon 4$ аллеля в отличие от не-носителей $\epsilon 4$ аллеля [19].

В крупном исследовании M.A. Sager et al. при обследовании 452 родственников больных БА (45% из которых являлись гетеро- или, реже, гомозиготными по $\epsilon 4$ аллелю ApoE гена) у пожилых родственников больных-носителей $\epsilon 4$ аллеля обнаружена значимо более выраженная зрительно-пространственная дисфункция, а также худшие результаты в выполнении некоторых тестов [20].

Полученные в предшествующих исследованиях данные определили необходимость направленного поиска специфических маркеров когнитивных и некогнитивных параметров психической деятельности, которые могли бы с высокой долей вероятности свидетельствовать о развитии в последующем нейро-

дегенеративного заболевания у родственников 1 степени родства больных БА.

В 2012-2016 гг. в ФГБНУ НЦПЗ проведено 4х-летнее катамнестическое мультидисциплинарное исследование родственников 1-й степени родства пациентов с БА с целью поиска специфических психопатологических и нейропсихологических особенностей когнитивного функционирования для выявления факторов риска появления и нарастания когнитивного дефицита и/или развития у них БА. Первые результаты клинико-психопатологического исследования были представлены в предыдущих публикациях [5,6].

Цель исследования. Клинико-психологическое исследование (с применением нейропсихологического подхода) особенностей когнитивной и некогнитивной сферы у родственников 1-й степени родства больных БА.

Испытуемые. В когорту катамнестического изучения было включено 236 родственников 1 степени родства больных БА (80 м., 156 ж.): 208 чел. – дети пробандов, 28 чел. – братья и сестры. Средний возраст – $48,3 \pm 12,4$ г. Группу контроля составили 74 чел., не имевших среди родственников пациентов с БА (25 м., 49 ж.). Средний возраст – $56,2 \pm 15,2$ г. Распределением по полу группы родственников и контроля статистически значимо не различалось.

Методы исследования. Проведено комплексное исследование, включающее клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, нейропсихологический, психометрический, молекулярно-генетический методы.

На каждого обследованного из когорты родственников и группы контроля заполнялась клиническая карта обследуемого (формализованный инструмент клинической и психопатологической оценки состояния пациента), заполнялись шкалы MMSE, МОСА, CDS, шкалы Гамильтона для оценки депрессии и тревоги, а также модифицированная шкала Хачински.

Комплексное нейропсихологическое исследование было основано на принципах отечественной нейропсихологической школы А.Р.Лурия [2,3] и включало оценку операциональных компонентов психической деятельности, а также регуляторных и нейродинамических параметров деятельности психической

деятельности. Количественная оценка результатов нейропсихологического обследования осуществлялась с опорой на шкалу нейропсихологического исследования и «экспресс-методику исследования когнитивных функций» в позднем возрасте [1,4].

Для исследования произвольного внимания использовалась методика Мюнстерберга, результаты выполнения которой оценивались по параметру количества правильно выделенных слов и по параметру ошибок [7]. Для дополнительного исследования объема произвольной слухо-речевой памяти применялся субтест 6 из теста Векслера (воспроизведение цифр в прямом и обратном порядке).

Результаты. Сравнение основной и контрольной групп по частоте генотипа ApoE4(+) показало, что в группе родственников обнаружилась достоверно большая частота ApoE4(+) генотипа по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

По анамнестическим данным у родственников больных БА по сравнению с группой контроля отмечались следующие виды когнитивной конституциональной недостаточности: трудности усвоения цифровой информации, трудности пространственной ориентировки, затруднения в усвоении мануальных навыков. Различия между группами по указанным параметрам когнитивной сферы достигали уровня значимости ($p < 0,05$).

Сопоставление частоты аффективных, невротических и астенических нарушений у родственников в сравнении с группой контроля показало, что у родственников пациентов с БА значимо чаще ($p < 0,05$) отмечены альцгеймерофобия, подавленное настроение, тревога, признаки раздражительной слабости. Кадамнестическое (спустя 4 года) исследование когорты родственников выявило значимое ($p < 0,05$) усиление альцгеймерофобии, подавленного настроения, тревоги и признаков раздражительной слабости по сравнению с первичным обследованием.

Клинико-психопатологическое сравнение особенностей когнитивного статуса обнаружило у родственников (по сравнению с группой контроля) в 2 раза более частое ($p < 0,05$) ослабление концентрации внимания, негрубые трудности усвоения новой информации ($p < 0,05$), легкие затруднения припоминания событий отдаленного прошлого ($p < 0,05$). Эти же параметры пси-

хической деятельности значимо ($p < 0,05$) ухудшались по результатам катamnестического обследования через 4 года.

При первичном клинико-психопатологическом обследовании в группе родственников 1-ой степени родства больных БА у 11 обследованных был определен синдром мягкого когнитивного снижения (МСІ). У 28 человек отмечались когнитивные трудности, подтвержденные объективно, но не достигавшие уровня мягкого когнитивного снижения. Катamnестическое обследование показало, что через 4 года синдром МСІ был поставлен 27 родственникам, а у 78 человек отмечалось ухудшение когнитивных функций (табл.1). При этом в 55,5% случаях когорты родственников ухудшения когнитивного функционирования не отмечалось.

Катamnестическое обследование показало, что через 4 года синдром МСІ был поставлен 27 родственникам, а у 78 человек отмечалось ухудшение когнитивных функций (табл.1). Таким образом, катamnестическое обследование показало, что у 105 человек (45,5%) из группы родственников за 4 года наблюдалось ухудшение когнитивной сферы. При этом у 55,5% обследованной когорты родственников не отмечалось ухудшения когнитивного функционирования.

Следует также отметить, что в подгруппе родственников с когнитивным ухудшением по результатам катamnеза была показана значимо большая частота ApoE4(+) генотипа по сравнению со стабильной подгруппой ($p < 0,05$).

Таблица 1. Результаты катamnестического клинико-психопатологического исследования

Этап исследования	N	%	Этап исследования	N	%
Первичное обследование	236	100	Катamnестическое обследование	236	100
Когнитивное ухудшение	39	16,6	Когнитивное ухудшение	105	44,5
Без когнитивного ухудшения	197	83,4	Без когнитивного ухудшения	131	55,5

Сравнение результатов первичного комплексного нейропсихологического исследования в группе родственников 1-й степени родства и в группе контроля показало отсутствие значимых различий между группами при выполнении проб на зрительный

и слуховой гнозис, кинестетический праксис, экспрессивную и импрессивную речь, зрительную память, вербальное и невербальное мышление. Нейродинамические параметры психической активности также значимо не отличались у испытуемых обеих групп (табл.2).

Таблица 2. Результаты комплексного нейропсихологического исследования в группе родственников и группе контроля.

Параметры психической деятельности	Группа родственников	Группа контроля
Зрительный гнозис	0,1	0,1
Слуховой гнозис	0,1	0,2
Кинестетический праксис	0,1	0
Динамический праксис	0,5	0,2
Пространственный праксис	0,6	0,2*
Самостоятельный рисунок	0,8	0,2*
Рисунок геом фигур по речевой инструкции	0,2	0,9*
Понимание логико-грамматич. конструкций	0,2	0,1
Номинативная функция речи	0,3	0,1
Зрительная память	0,4	0,2
Слухо-речевая память	0,9	0,2*
Невербальное мышление	0,2	0,1
Вербальное мышление	0,3	0,1
Нейродинамика	0,4	0,2
Произвольная регуляция деятельности	0,7	0,1*
Контроль	0,1	0,4

* - различия достоверны ($p < 0,05$)

На этом фоне испытуемые группы родственников значимо хуже выполняли пробы Хэда, направленные на диагностику пространственной организации праксиса. Также следует отметить значимые различия между группой родственников и группой контроля при выполнении комплекса проб на оптико-пространственную деятельность (самостоятельный рисунок пространственно ориентированных фигур, рисунок геометрических фигур по речевой инструкции), а также при произвольном запоминании вербальных стимулов.

Значимые различия между группами обнаружались и в произвольной регуляции деятельности при решении 4 арифметических задач. Трудности при решении арифметических задач проявлялись в снижении самостоятельного программирования дея-

тельности, которые компенсировались с помощью внешней коррекции.

Сравнение результатов выполнения «экспресс-методики исследования когнитивных функций» в обеих обследованных группах показало, что более низкие результаты по всем субтестам и общему баллу показали родственники по сравнению с контрольной группой (табл.3). Однако, различия достигали уровня значимости ($p < 0,05$) по параметрам зрительной и слухоречевой памяти при произвольном запоминании 10 слов и при непосредственном запоминании геометрических фигур (тест Бентона).

Таблица 3. Результаты выполнения "экспресс-методики исследования когнитивных функций" в группе родственников и группе контроля.

	Группа контроля (n=74)	Группа родственников (n=236)
1. Запоминание 9 слов	0,6	0,9
2. Рисунок 3 геометрических фигур	0,3	0,5
3. Серийное вычитание «от 100 по 7»	0,4	0,6
4. Отсроченное воспроизведение 9 слов	0,7	1,1
5. Тест зрительной памяти А. Бентона	3,1	4,5*
6. Расстановка стрелок на часах без циферблата	0,1	0,5
7. Решение арифметической задачи	0,1	0,4
8. Заучивание 10 слов	1,2	2,7*
9. За 1 минуту назвать как можно больше любых продуктов питания	0,1	0,2
10. Запоминание 9 слов, имеющих общий смысловой признак	0,1	0,1
11. Актуализация упроченных в прошлом опыте знаний	0,1	0,1
12. Понимание смысла пословицы	0,1	0,2
Сумма	6,9	11,8

* - различия достоверны ($p < 0,05$)

Различия в результатах выполнения заданий на зрительную память при комплексном нейропсихологическом исследовании и в "экспресс-методике для исследования когнитивных функций" можно объяснить тем, что объем стимульного материала для запоминания фигур при выполнении 5 задания экспресс-методики был больше. Таким образом, можно полагать, что именно в сенсibilизированных условиях у родственников вы-

является дефицитарность зрительной памяти по параметру объема запоминания.

По результатам выполнения субтеста 6 из теста Векслера у родственников обнаружен значимо ($p=0,05$) меньший объем воспроизведения цифр в обратном порядке по сравнению с контролем. Эта проба также требует высокого уровня произвольной регуляции деятельности и достаточно большого объема кратковременной слухо-речевой памяти.

Исследование произвольного внимания с помощью теста Мюнстерберга показало, что по двум параметрам («количество найденных слов» и «количество пропущенных слов») у группы родственников наблюдались более низкие результаты по сравнению с группой контроля, при этом значимые различия были получены по параметру «количество пропущенных слов» ($p=0,05$). Эти результаты можно интерпретировать, как снижение контроля в структуре произвольного внимания.

Нейропсихологическое обследование в динамике (через 4 года) показало, что у 131 обследованных из группы родственников не наблюдалось изменений (ухудшения) в когнитивной сфере, в то время как у 105 родственников отмечалось ухудшение по всем указанным ранее параметрам психической деятельности (пространственная организация праксиса, оптико-пространственная деятельность, зрительная и слухо-речевая память, произвольная регуляция деятельности). Кроме того, обнаружено значимое усиление тормозимости следов при отсроченном воспроизведении, снижение номинативной функции речи, к которым добавились значимые различия при выполнении проб на кинетическую организацию праксиса, а также снижение нейродинамических параметров психической активности.

Части родственников, у которых наблюдалось усиление симптомов когнитивной недостаточности, помимо медикаментозной терапии, давались рекомендации по проведению регулярной когнитивной тренировки, с остальными проводились занятия в рамках когнитивного тренинга.

Клинико-психологическое исследование когорты родственников больных БА в настоящее время продолжается.

Выводы. Проведенное исследование показывает, что в отношении родственников больных с БА должны проводиться ком-

плексные программы коррекционно-реабилитационных мероприятий, направленных на предупреждение ухудшения когнитивных функций. В эти программы помимо клинко-психопатологического обследования и медикаментозной терапии должны включаться нейропсихологическая диагностика для выявления специфических особенностей когнитивного функционирования, а также психологическая поддержка (сопровождение) и коррекционная работа в рамках когнитивного тренинга.

Литература

1. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Ж. Неврологии и Психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009. № 2. С. 44–50.
2. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии / Лурия А.Р. // М., Изд-во МГУ, 1973.
3. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушение при локальных повреждениях мозга. – М.: МГУ, 1962, 1-е изд.; 1969, 2-е изд.; М.: Академ. проект, 2000, 3-е изд.
4. Рощина И.Ф., Жариков Г.А. Нейропсихологический подход в диагностике мягкой деменции у лиц пожилого и старческого возраста // Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. № 2. С. 34–40.
5. Селезнева Н.Д., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Гантман М.В., Коровайцева Г.И., Кунижева С.С., Рогаев Е.И. Психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1 степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера // Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Том 112. № 10. С. 8–13.
6. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И. АРОЕ-генотип и психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера // Ж. Психиатрия. 2013. № 1 (57). С. 13–23.
7. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Изд. Бахрах-М., 2011.
8. Jarvik L.F., La Rue A., Gokhman I. et al. Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: stable neurocognitive performance at 20-year follow-up // J Geriatr Psychiatry Neurol. 2005. Vol. 18. P. 187–191.
9. Small B.J., Herlitz A., Fratiglioni L. et al. Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study // Neuropsychology. 1997. Vol. 11. P. 413–420.

10. Small G.W., Ercoli L.M., Silverman D.H. et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000. Vol. 97. P. 6037–6042.
11. Elias M.F., Beiser A., Wolf P.A., Au R., White R.F., D'Agostino R.B. The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort // *Arch Neurol*. 2000. Vol. 57. P. 808–813.
12. Kawas C.H., Corrada M.M., Brookmeyer R., Morrison A., Resnick S.M., Zonderman A.B. et al. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis // *Neurology*. 2003. Vol. 60. P. 1089–1093.
13. Backman L., Jones S., Berger A.K., Laukka E.J., Small B.J. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Neuropsychology*. 2005. Vol. 19. P. 520–531.
14. La Rue A., Hermann B., Jones J.E., Johnson S., Asthana S. and Sager M.A. Effect of parental family history of Alzheimer's disease on serial position profiles // *Alzheimers Dement*. 2008, July. Vol. 4 (4). P. 285–290.
15. Jayadev S., Steinbart E.J., Chi Y-Y. et al. Conjugal Alzheimer Disease // *Arch Neurol*. 2008. Vol. 65 (3). P. 373–378.
16. Payami H., Grimslid H., Oken B. et al. A prospective study of cognitive health in the elderly (Oregon Brain Aging Study): effects of family history and apolipoprotein E genotype // *Am J Hum Genet*. 1997. Vol. 60. P. 948–956.
17. Cupples L.A., Farrer L.A., Sadovnick A.D. et al. Estimating risk curves for first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: the REVEAL study // *Genet Med*. 2004. Vol. 6. P. 192–196.
18. Caselli R.J., Reiman E.M., Osborne J.G. et al. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele // *Neurology*. 2004. Vol. 62. P. 1990–1995.
19. Levy J.A., Bergeson J., Putnam K. et al. Context-specific memory and apolipoprotein E (APOE) epsilon 4: cognitive evidence from the NIMH prospective study of risk for Alzheimer's disease // *J Int Neuropsychol Soc*. 2004. Vol. 10. P. 362–370.
20. Sager M.A., Hermann B., La Rue A. Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: APOE genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005. Vol. 18 (4). P. 245–249.