

## ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

# НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Смирнова А.А.<sup>1</sup>, Прахова Л.Н.<sup>1</sup>, Ильвес А.Г.<sup>1</sup>, Селиверстова Н.А.<sup>1</sup>, Резникова Т.Н.<sup>1</sup>, Катаева Г.В.<sup>2</sup>, Магонов Е.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ООО «НМЦ-Томография» (российско-финская клиника «Скандинавия»), Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Несмотря на широкую распространенность умеренных когнитивных нарушений (УКН), на сегодняшний день отсутствуют общепризнанные алгоритмы дифференциации синдрома и оценки прогноза дальнейшего когнитивного снижения.

**Цель исследования.** Выявление биомаркеров неблагоприятного прогноза при различных типах УКН за счет оптимизации нейропсихологического обследования в комплексе с МРТ-морфометрией структур головного мозга.

**Материал и методы.** Обследовано 45 пациентов (9 мужчин, 36 женщин, средний возраст  $72 \pm 6,7$  года) с УКН согласно модифицированным критериям Петерсена и DSM-5. Всем больным проведены углубленное нейропсихологическое тестирование (УНТ), включавшее шкалу MMSE, тест 10 слов (ТДС), двойной тест (ДТ), корректурную пробу, а также высокопольная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с морфометрией церебральных структур (FreeSurfer, FSL).

**Результаты.** По MMSE УКН выявлены у 26 (58%) пациентов. В ходе УНТ в зависимости от состояния памяти у 14 участников исследования диагностирован неамнестический (НА) тип УКН, у 15 — амнестический вариант с нарушенным воспроизведением (АВ), у 16 человек — амнестический тип с дефектом первичного запоминания (АЗ). Изменения объема переднего отдела мозолистого тела (ПОМТ) были значимо связаны с показателями непосредственного воспроизведения после 4-го прочтения и отсроченного воспроизведения в общей группе УКН ( $\rho = 0,58; 0,58; p < 0,05$ ) и группе УКН АЗ-типа ( $\rho = 0,6; 0,56; p < 0,05$ ). Тест Краскела–Уоллиса выявил значимые межгрупповые различия в объемах ПОМТ, правого хвостатого ядра, коры левой гемисферы мозжечка, заднего отдела мозолистого тела и левого таламуса. При этом первые три структуры объединены в комплекс информативных признаков для дифференциации типа УКН по результатам дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных с достижением 77,3% правильности классификации (Wilks's Lambda: 0,35962;  $\text{прибл. } F(6,78) = 8,678, p < 0,001$ ). В ходе ROC-анализа установлены пороговые значения объемов ПОМТ  $\leq 0,05\%$  и правого хвостатого ядра  $\leq 0,23\%$ , ассоциированные с дефектом запоминания у лиц с УКН при 81,25% чувствительности в обоих случаях, 62,1% и 60,7% специфичности (площадь под ROC-кривой 0,787 и 0,767; 95% ДИ 0,639–0,865 и 0,615–0,881; ОШ 7,1 и 6,7 (95% ДИ 1,6–30,6 и 1,6–29) соответственно. При включении в логит-модель обеих церебральных структур достигается в 88,6% правильность классификации, 92,6% чувствительность, 82,4% специфичность метода.

**Заключение.** Показано, что разделение пациентов с УКН на группы в зависимости от состояния памяти по результатам УНТ, дополненное результатами МРТ-морфометрии церебральных структур, может стать чувствительным и специфичным инструментом для определения категории пациентов с высоким риском БА. Нейропсихологический профиль с дефектом запоминания, атрофические изменения ПОМТ и правого хвостатого ядра предложены в качестве биомаркеров неблагоприятного прогноза. Дальнейшие динамические исследования позволят уточнить информативность предложенных биомаркеров неблагоприятного прогноза, а также детализировать закономерности развития нейродегенеративного процесса.

**Ключевые слова:** умеренные когнитивные нарушения; амнестический синдром; нейропсихологическое тестирование; морфометрия; магнитно-резонансная томография; цереброваскулярные заболевания; хроническая ишемия головного мозга; болезнь Альцгеймера

**Для цитирования:** Смирнова А.А., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Селиверстова Н.А., Резникова Т.Н., Катаева Г.В., Магонов Е.П. Нейропсихологические и морфометрические биомаркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(6):4–15. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-6-4-15

**Для корреспонденции:** Прахова Лидия Николаевна — д.м.н., заведующая лабораторией нейрореабилитации, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12А, e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Информация об авторах

Смирнова А.А., <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>  
Прахова Л.Н., <https://orcid.org/0000-0002-4776-2999>  
Ильвес А.Г., <https://orcid.org/0000-0002-9822-5982>  
Селиверстова Н.А., <https://orcid.org/0000-0002-9333-0476>  
Резникова Т.Н., <https://orcid.org/0000-0003-1923-6112>  
Катаева Г.В., <https://orcid.org/0000-0003-0463-9832>  
Магонов Е.П., <https://orcid.org/0000-0002-0626-9356>

### NEUROPSYCHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC BIOMARKERS OF POOR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Smirnova A.A.<sup>1</sup>, Prakhova L.N.<sup>1</sup>, Ilves A.G.<sup>1</sup>, Seliverstova N.A.<sup>1</sup>, Reznikova T.N.<sup>1</sup>, Kataeva G.V.<sup>2</sup>, Magonov E.P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Federal State Budget Institution Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies Ministry of Health of the Russian Federation (RRCRST), Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>LLC “NMTs-Tomography” (Russian-Finnish clinic “Scandinavia”), Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** *Despite a high prevalence of mild cognitive impairment (MCI), there are no accepted algorithms of differentiating the syndrome and the prognosis evaluation of later cognitive decline at this time.*

**Objective.** *To identify biomarkers of poor prognosis in the various MCI types by optimizing neuropsychological examination in combination with MRI morphometry of brain structures.*

**Patients and methods.** *We examined 45 patients (9 men, 36 women, mean age 72 ± 6.7 years) with MCI according to the modified Petersen's criteria and the DSM-5 criteria. All patients underwent the MMSE scale, the Detailed Neuropsychological Testing (DNT), which included a Ten Words Test (TWT), a “Double Test” (DT), a visual acuity test, a high-field magnetic resonance imaging (MRI) of the brain with morphometry of cerebral structures (FreeSurfer, FSL).*

**Results.** *According to the MMSE score, MCI were found in 26 (58%) patients. During the DNT, depending on the state of memory, 14 participants of the study identified a non-amnesic type of MCI (na-MCI), 15 — an amnesic variant with impaired reproduction (ar-MCI), and 16 people — an amnesic type with a primary memory defect (apm-MCI). Volume changes of the anterior corpus callosum segment (CCA) were significantly associated with the Immediate Recall after 4th reading and the Delayed Recall in the general MCI group ( $\rho = 0.58$ ;  $0.58$ ;  $p < 0.05$ ) and the apm-MCI group ( $\rho = 0.6$ ;  $0.56$ ;  $p < 0.05$ ). Kruskal–Wallis Test showed that there were significant group differences in the volumes of the CCA, right caudate nucleus, left cerebellar hemisphere cortex, posterior corpus callosum segment and left thalamus. At the same time, the first three structures were combined into a set of informative features for differentiating the type of MCI based on the results of Forward stepwise Discriminant Analysis with a 77.3% accurate classification rate (Wilks's Lambda: 0.35962; approx.  $F(6,78) = 8.678$ ,  $p < 0.001$ ). ROC-analysis established the threshold values of the CCA volumes of  $\leq 0.05\%$  and the right caudate nucleus volumes of  $\leq 0.23\%$  (81.25% sensitivity in both cases; 62.1% and 60.7% specificity; AUC 0.787 and 0.767; 95% CI 0.639–0.865 and 0.615–0.881; OR 7.1 and 6.7 (95% CI 1.6–30.6 and 1.6–29), associated with a memory defect in persons with MCI, while the ORs are 7.1 and 6.7 (95% CI 1.6–30.6 and 1.6–29), respectively. When both cerebral structures were included in the logit model, 88.6% classification accuracy, 92.6% sensitivity, and 82.4% specificity of the method were achieved.*

**Conclusion.** *It has been demonstrated that classifying patients into the various types of MCI based on the data of memory function reflected by the DNT and supplemented with MRI morphometry of the brain areas may be used as a sensitive and specific instrument for determining the category of patients with a high risk of Alzheimer's disease. A neuropsychological profile with a defect in primary memory, atrophic changes in anterior segment of the corpus callosum and the right caudate nucleus have been proposed as biomarkers of poor prognosis. Further longitudinal studies are necessary to clarify the proposed biomarkers of poor prognosis information and to detail the mechanisms of the neurodegenerative process.*

**Key words:** mild cognitive impairment; amnesic syndrome; neuropsychological testing; morphometry; magnetic resonance imaging; cerebrovascular diseases; chronic cerebral ischemia; Alzheimer's disease

**For citation** Smirnova A.A., Prakhova L.N., Ilves A.G., Seliverstova N.A., Reznikova T.N., Kataeva G.V., Magonov E.P. Neuropsychological and morphometric biomarkers of poor prognosis in patients with mild cognitive impairment. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(6):4–15. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-6-4-15

**For correspondence:** Prakhova L.N. — e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

### Information about authors

Smirnova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>  
Prakhova L.N., <https://orcid.org/0000-0002-4776-2999>  
Ilves A.G., <https://orcid.org/0000-0002-9822-5982>  
Seliverstova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-9333-0476>  
Reznikova T.N., <https://orcid.org/0000-0003-1923-6112>  
Kataeva G.V., <https://orcid.org/0000-0003-0463-9832>  
Magonov E.P., <https://orcid.org/0000-0002-0626-9356>

**Сокращения:** АВ — амнестический тип умеренных когнитивных нарушений с дефектом воспроизведения; АЗ — амнестический тип умеренных когнитивных нарушений с дефектом первичного запоминания; БА — болезнь Альцгеймера; ГМ — головной мозг; ДИ — доверительный интервал; ДТ — «двойной» тест Л.С. Мучника и В.М. Смирнова; ИКП — индекс кратковременной памяти; КН — когнитивные нарушения; КП — корректурная проба; КШОПС — краткая шкала оценки психиатрического статуса; МРТ — магнитно-резонансная томография; МТ — мозолистое тело; НА — неамнестический вариант умеренных когнитивных нарушений; НВ1 — непосредственное воспроизведение после 1-го предъявления; НВ4 — непосредственное воспроизведение после 4-го предъявления; НП — непосредственная память; НФК — нейрофибрилярные клубки; ОВ — отсроченное воспроизведение; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОП — оперативная память; ОШ — отношение шансов; ПОМТ — передний отдел мозолистого тела; Пс — пропускная способность зрительно-моторной системы; ТДС — тест запоминания 10 слов, или «тест 10 слов» А.Р. Лурия; УКН — умеренные когнитивные нарушения; УНТ — углубленное нейропсихологическое тестирование; ХЦИ — хроническая церебральная ишемия; ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания; ЦНС — центральная нервная система; ABC — Atlas Based Classification (классификация на основе атласов); AUC — area under ROC-curve (площадь под характеристической кривой); DSM-5 — Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Руководство по диагностике и статистическому учету психических заболеваний 5-го переиздания); MMSE — Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса); ROC (curve) — receiver-operator characteristics (curve) (характеристическая кривая, отражающая зависимость количества верно классифицированных положительных объектов от количества неверно классифицированных отрицательных объектов).

**Введение.** Умеренные когнитивные нарушения (УКН) представляют собой снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с преморбидным уровнем, выходящее за рамки возрастной нормы, но не лишаящее больного независимости и самостоятельности в повседневной жизни [1]. Традиционно выделяют моно- и полифункциональные варианты, а также амнестический и неамнестический подтипы УКН [2], однако подобная классификация не отражает гетерогенности мнестических нарушений, которые могут быть представлены дефектом первичного запоминания, что высокоспецифично для болезни Альцгеймера (БА), или недостаточностью воспроизведения, что чаще встречается при хронической церебральной ишемии (ХЦИ) и поражении базальных ганглиев [3]. Недостатки вышеизложенной классификации УКН во многом нивелируются в систематизации УКН О.С. Левина, включающей в амнестический тип УКН только лиц с нарушением запоминания

и выделяющей дизрегуляторный тип УКН с нарушениями памяти вторичного характера [4]. В данной статье группы пациентов с УКН именуется собственно по состоянию памяти (неамнестический тип, амнестические типы с дефектом запоминания или воспроизведения).

Широкая распространенность УКН и высокая вероятность их конверсии в деменцию определяют актуальность разработки методов своевременного выявления КН и определения биомаркеров неблагоприятного прогноза [2, 5, 6]. Разработка патогенетической терапии БА, применяемой на самых ранних этапах заболевания, повышает значимость дифференцированного подхода к терапии когнитивных расстройств уже на стадии УКН. В то же время на сегодняшний день отсутствуют общепризнанные алгоритмы дифференциации пациентов как в рамках УКН в целом, так и внутри амнестического синдрома. Применяемые в широкой практике нейропсихологические тесты обладают неодинаковой информативностью у пациентов с различными вариантами УКН [1]. Чувствительные и специфичные лабораторные и инструментальные предикторы прогрессирования КН находятся на стадии изучения.

**Цель работы** — выявление биомаркеров неблагоприятного прогноза при различных типах УКН за счет оптимизации нейропсихологического обследования в комплексе с МРТ-морфометрией структур головного мозга.

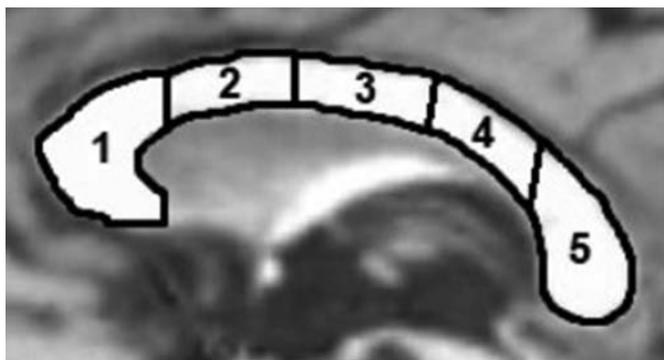
**Материал и методы.** В исследование были включены 45 пациентов, 9 мужчин и 36 женщин, в возрасте от 57 до 83 лет (средний возраст  $72 \pm 6,7$  года), соответствующие следующим критериям: возраст старше 55 лет; наличие УКН согласно модифицированным критериям Peterson [7], диагностическим критериям Руководства по диагностике и статистическому учету психических заболеваний 5-го переиздания [8]; наличие ХЦИ, подтвержденной данными нейровизуализации; подписанное информированное согласие об участии в исследовании. Критериями исключения являлись: ОНМК в анамнезе, структурные изменения головного мозга, способные исказить результаты постпроцессинговой обработки данных магнитно-резонансной томографии (МРТ); нарушения функций доминантной руки и речи, затрудняющие выполнение заданий углубленного нейропсихологического тестирования (УНТ); наличие заболеваний, способных повлиять на результаты нейропсихологического тестирования.

Нейропсихологическое тестирование включало краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) (Mini-Mental State Examination) и методики детальной оценки состояния отдельных когнитивных функций. В рамках УНТ проведены «двойной» тест (ДТ) Л.С. Мучника и В.М. Смирнова [9] и тест запоминания 10 слов (или «тест 10 слов») А.Р. Лурия, ТДС [10], характеризующие состояние мнестической сферы; корректурная проба в адаптации А.А. Генкина и соавт. (вариант с кольцами Ландольта) [11], оценивающая уровень внимания. Для межсубъектного анализа оценивались показатели

непосредственного воспроизведения после 1-го и 4-го предъявления (НВ1 и НВ4), отсроченного воспроизведения (ОВ), отношения оперативной памяти к непосредственной памяти (ОП/НП), индекса кратковременной памяти (ИКП), пропускной способности зрительно-моторной системы (Пс).

МРТ выполнялось на томографе Philips Achieva с магнитной индукцией 3 Тесла в режимах T1, T2, FLAIR без контрастного усиления с визуальной оценкой выявленных изменений. Последовательность T1 3D высокого разрешения с толщиной среза 1 мм была выполнена для постпроцессинговой обработки МРТ-изображений, состоявшей из нескольких этапов [12]:

- 1) волюметрическая сегментация и определение объемов белого вещества, коры, базальных ганглиев, ликворосодержащих пространств при помощи программных пакетов FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) и FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>). Сегментация мозолистого тела (MT) осуществлялась FreeSurfer с автоматической маркировкой пяти его отделов (рис. 1). Контроль качества результатов автоматической сегментации и мануальная коррекция при необходимости проводились в специализированной графической среде 3D Slicer (<http://www.slicer.org>);
- 2) автоматическое вычисление объема внутричерепного пространства на основании методики ABC (от англ. Atlas Based Classification, классификация на основе атласов; <http://www.nitrc.org/projects/abc>);
- 3) расчет относительных (нормализованных) объемов церебральных структур, выраженных в процентах от внутричерепного пространства.



**Рис. 1.** МРТ-картина срединного сагиттального среза головного мозга пациента с НА-типом УКН (T1-взвешенное изображение) в графической среде 3D Slicer с автоматическим сегментированием МТ FreeSurfer

Цифрами обозначены сегменты МТ: 1 — передний; 2 — среднепередний; 3 — центральный; 4 — среднезадний; 5 — задний

**Fig. 1.** Midsagittal MRI image of the non-amnesic MCI patient's brain (T1-weighted image) in a 3D Slicer graphic environment with automatically segmented corpus callosum by FreeSurfer  
The numbers indicate the corpus callosum segments: 1 — anterior; 2 — mid-anterior; 3 — central; 4 — mid-posterior; 5 — posterior

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Statistica 11.0 и MedCalc 15.8. Полученные данные представлены для дискретных переменных в виде медианы и межквартильного интервала, Me (25%; 75%), для непрерывных переменных в ряде случаев также приведено среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение,  $M \pm \sigma$ . Проверка на нормальность распределения проводилась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Принятые уровни ошибки первого рода  $\alpha = 0,05$  (если не указано иначе). При проведении корреляционного анализа применялся коэффициент Спирмена,  $\rho$ .

Проверка значимости различий между группами, выделенными по результатам УНТ, проводилась при помощи теста Краскела–Уоллиса и дискриминантного анализа. Затем результаты УНТ были приняты за эталон для дифференциации типа УКН. Выявление межгрупповых различий по морфометрическим данным внутри синдрома УКН проводилось в 2 этапа. На 1-м этапе выделены наиболее информативные признаки при одномерном дисперсионном анализе с использованием непараметрического теста Краскела–Уоллиса. На 2-м этапе использован метод линейного дискриминантного анализа (с пошаговым включением переменных — «Forward stepwise» и последовательным исключением переменных — «Backward stepwise») для выявления оптимального комплекса морфометрических признаков, позволяющего достичь высокого качества разделения групп. Также на 2-м этапе статистического анализа методом бинарной логистической регрессии (логит-регрессии) были построены предсказательные модели развития УКН АЗ-типа для наиболее информативных морфометрических показателей.

Определение пороговых значений переменных выполнено с помощью ROC-анализа с вычислением чувствительности и специфичности. Также рассчитано отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) наступления события.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН).

**Результаты.** Оценка по КШОПС во всей группе в среднем составила 27 (27; 29) баллов. При этом 25–27 баллов, что интерпретируется как наличие УКН, набрали лишь 26 (58%) пациентов, а результаты 19 (42%) участников исследования соответствовали нормальным показателям теста.

По результатам УНТ все обследованные пациенты имели УКН со следующим распределением нейропсихологических профилей: полифункциональный неамнестический тип у 14 (31%) человек, полифункциональный амнестический — у 31 (69%) пациента.

По алгоритму, представленному на рис. 2, в зависимости от состояния памяти участники исследования были разделены на следующие группы: неамнестический вариант (НА) — 14 (31%) человек, амнестический тип с нарушенным воспроизведением (АВ) — 15 (33%) лиц, амнестический тип с дефектом первичного запоминания (АЗ) — 16 (36%)

Таблица 1

Взаимосвязи между результатами углубленного нейропсихологического тестирования и морфометрическими признаками пациентов в объединенной группе пациентов с умеренными когнитивными нарушениями ( $n = 45$ ) и группе пациентов с дефектом первичного запоминания ( $n = 16$ )

Тесты и показатели	Значимые на уровне $p < 0,05$ коэффициенты ранговой корреляции Спирмена в объединенной группе пациентов/в группе пациентов с дефектом первичного запоминания				
	КП	«Двойной» тест		«Тест 10 слов»	
Объемы структур головного мозга (%)	Пс	ОП/НП	ИКП	НВ4	ОВ
Белое вещество левого полушария	-/-	-/-	-/-	-/0,66	0,40/0,86
Белое вещество правого полушария	-/-	-/-	-/-	-/0,61	0,42/0,86
Левый таламус	-/-	0,42/-	0,41/-	-/0,43	0,62/-
Правый таламус	-/-	-/-	-/-	0,47/-	0,49/0,55
Передний отдел мозолистого тела	-/0,46	-/-	-/-	0,50/0,60	0,58/0,56
Среднепередний отдел мозолистого тела	-/-	-/-	-/-	-/-	0,41/0,49
Центральный отдел мозолистого тела	-/-	0,42/0,44	0,31/-	-/-	0,55/0,50
Среднезадний отдел мозолистого тела	-/-	-/-	-/-	0,36/0,56	0,54/0,66
Задний отдел мозолистого тела	-/-	0,36/-	-/-	0,37/0,59	0,59/0,50

Примечание: ИКП — индекс кратковременной памяти; КП — корректурная проба; НВ4 — непосредственное воспроизведение после 4-го прочтения; ОВ — отсроченное воспроизведение; ОП/НП — отношение показателей оперативной памяти к непосредственной памяти; Пс — пропускная способность зрительно-моторной системы.

Table 1

The correlations between the results of Detailed Neuropsychological Testing and the morphometric characteristics of patients in the general group and in persons with amnesic variant of mild cognitive impairment syndrome with a defect in primary memory

Tests and parameters	Significant Spearman Rank Order Correlations at $p < 0.05$ in the general group of patients/apm-MCI group				
	Visual Acuity Test	“Double Test”		Ten Words Test	
Brain area (volume, %)	V	Operative Memory/ Immediate Memory	Short-term Memory Index	Immediate Recall after 4th reading	Delayed Recall
Left hemisphere white matter	-/-	-/-	-/-	-/0.66	0.40/0.86
Right hemisphere white matter	-/-	-/-	-/-	-/0.61	0.42/0.86
Left thalamus	-/-	0.42/-	0.41/-	-/0.43	0.62/-
Right thalamus	-/-	-/-	-/-	0.47/-	0.49/0.55
Corpus callosum anterior	-/0.46	-/-	-/-	0.50/0.60	0.58/0.56
Corpus callosum mid-anterior	-/-	-/-	-/-	-/-	0.41/0.49
Corpus callosum central	-/-	0.42/0.44	0.31/-	-/-	0.55/0.50
Corpus callosum mid-posterior	-/-	-/-	-/-	0.36/0.56	0.54/0.66
Corpus callosum posterior	-/-	0.36/-	-/-	0.37/0.59	0.59/0.50

Note: apm-MCI — amnesic mild cognitive impairment with a defect in primary memory; V — information transmission rate in the visual-motor system.

человек. По классификации О.С. Левина пациенты АВ-группы предъявляют дизрегуляторный тип УКН, АЗ-группы — собственно амнестический тип УКН.

Результаты УНТ не зависели от возраста пациентов, за исключением взаимосвязи с отсроченным воспроизведением в ТДС ( $\rho = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Отмечено уменьшение в зависимости от возраста объемов коры левого и правого полушарий ( $\rho = -0,38$  и  $\rho = -0,43$  соответственно;  $p < 0,05$ ) и расширение ликворосодержащих пространств ( $\rho = 0,54$  и  $\rho = 0,46$  для левого и правого бокового желудочка;  $p < 0,05$ ).

Установлено наличие взаимосвязей между рядом морфометрических показателей и результатами УНТ в общей группе пациентов и при УКН АЗ-типа (табл. 1).

Анализ значимости различий параметров УНТ между тремя группами при помощи теста Краскела–Уоллиса и дискриминантного анализа подтвердил

статистическую значимость разделения пациентов с УКН по использованному в исследовании алгоритму ( $p < 0,039$  и  $p < 0,0001$  соответственно).

При одномерном анализе данных в исследованных группах были выявлены значимые межгрупповые различия по пяти морфометрическим показателям из 41: правое хвостатое ядро, левый таламус, кора левой гемисферы мозжечка, задний и передний отделы МТ (ПОМТ) (рис. 3).

Линейный дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных сократил список значимых для определения групповой принадлежности параметров, в том числе удовлетворяющих условию нормальности распределения согласно тесту Колмогорова–Смирнова, до трех (табл. 2).

При использовании в качестве информативных морфометрических признаков объемов ПОМТ, правого хвостатого ядра и коры левой гемисферы мозжечка достигается 77,3% правильности классификации (табл. 3).

Таблица 2

Линейный дискриминантный анализ: структуры головного мозга, чьи объемы ассоциируются с умеренными когнитивными нарушениями (Wilks's Lambda: 0,35962; прил. F (6,78) = 8,678,  $p < 0,001$ )

Структура головного мозга	Wilks' Lambda	Частная Lambda	F для исключения (2,39)	p-уровень
Передний отдел мозолистого тела	0,589	0,611	12,420	0,001
Кора левой гемисферы мозжечка	0,487	0,738	6,933	0,003
Правое хвостатое ядро	0,471	0,763	6,060	0,005

Table 2

Linear discriminant analysis: brain areas which volumes are associated with mild cognitive impairment (Wilks's Lambda: 0.35962; approx. F (6.78) = 8.678,  $p < 0.001$ )

Brain area	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F — excluded (2.39)	p-level
Corpus callosum anterior	0.589	0.611	12.420	0.001
Left cerebellar hemisphere cortex	0.487	0.738	6.933	0.003
Right caudate nucleus	0.471	0.763	6.060	0.005

Дискриминантный анализ с пошаговым исключением из списка информативных признаков сокращает их количество до одного. Принятие объемов ПОМТ за основу дифференциации УКН обеспечивает 60% уровень ее правильности.

Рассматривая АЗ-тип УКН в качестве биомаркера неблагоприятного прогноза, методом бинарной

логит-регрессии была оценена ассоциация дефекта запоминания с объемами ряда структур ГМ у лиц с УКН. При включении в математическую модель объемов только ПОМТ достигнуто 73,3% правильности классификации, при учете объемов только правого хвостатого ядра — 70,5%. При включении в математическую модель обеих церебральных

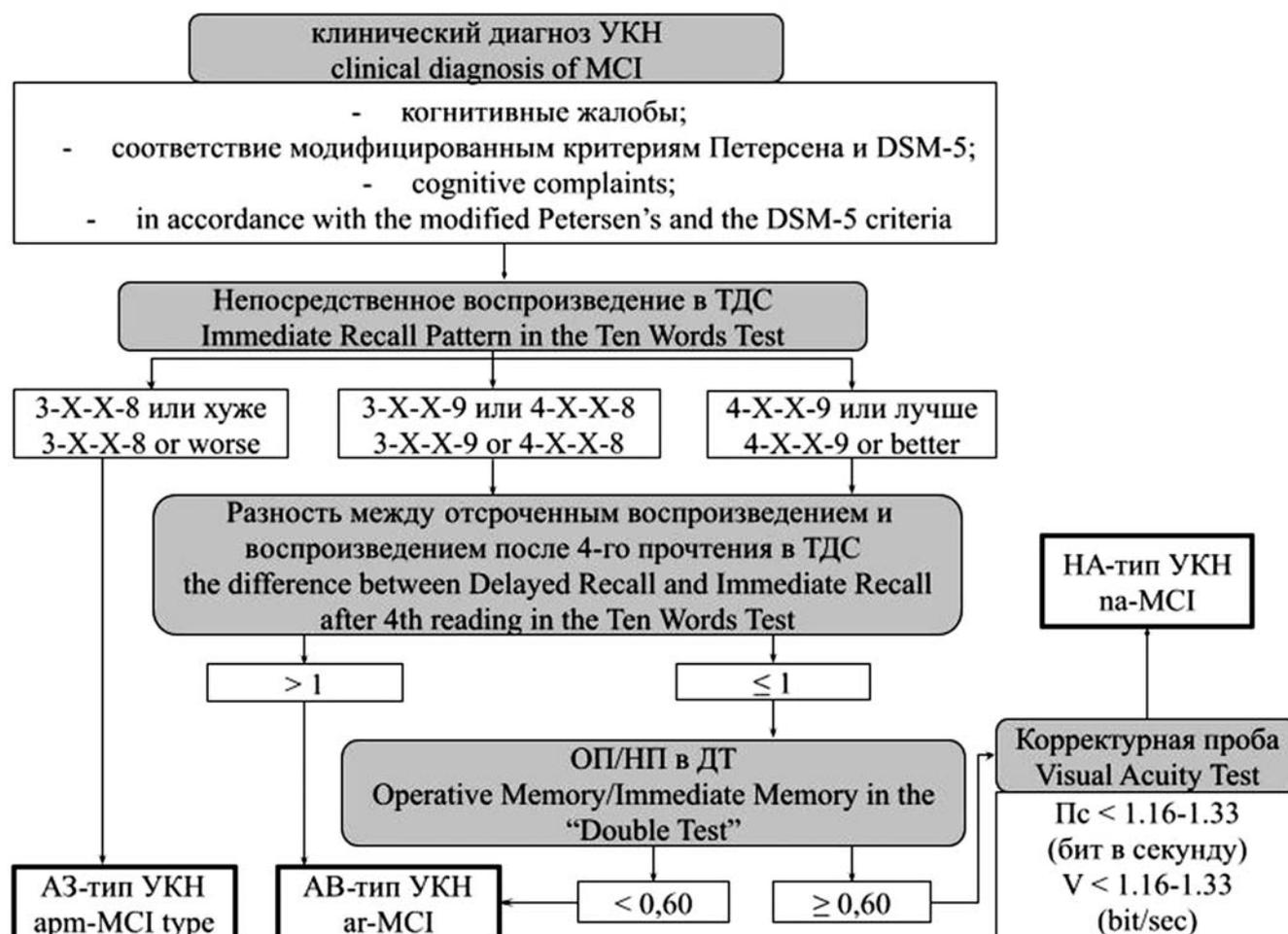


Рис. 2. Алгоритм углубленного нейропсихологического тестирования и определения типа УКН по его результатам

Fig. 2. Algorithm of Detailed Neuropsychological Testing and definition of the MCI type based on its results:

na-MCI — non-amnesic MCI; ar-MCI — amnesic MCI with impaired reproduction; apm-MCI — amnesic MCI with a defect in primary memory; V — information transmission rate in the visual-motor system

Классификационная матрица для признаков, определенных при пошаговом дискриминантном анализе «Forward stepwise» (см. табл. 2)

Группа пациентов	Процент верных отнесений	Число пациентов, отнесенных в разделяемые группы		
		HA; $p = 0,30$	AB; $p = 0,35$	A3; $p = 0,35$
HA	84,62	11	1	1
AB	66,67	2	10	3
A3	81,25	1	2	13
Всего	77,27	14	13	17

Примечания: AB — амнестический тип умеренных когнитивных нарушений с дефектом воспроизведением; A3 — амнестический тип умеренных когнитивных нарушений с дефектом первичного запоминания; HA — неамнестический вариант умеренных когнитивных нарушений.

Table 3

Classification matrix for the Forward Stepwise Discriminant Analysis feature list (see table 2)

Patient group	Percent Correct	The number of patients classified in the divided groups		
		na-MCI; $p = 0.30$	ar-MCI; $p = 0.35$	apm-MCI; $p = 0.35$
na-MCI	84.62	11	1	1
ar-MCI	66.67	2	10	3
apm-MCI	81.25	1	2	13
Total	77.27	14	13	17

Note: na-MCI — non-amnestic mild cognitive impairment (MCI); ar-MCI — amnestic MCI with impaired reproduction; apm-MCI — amnestic MCI with a defect in primary memory.

структур отмечена 88,6% правильность классификации, 92,6% чувствительность, 82,4% специфичность метода.

В ходе ROC-анализа определены пороговые значения признаков, ассоциированных с развитием УКН АЗ-типа, вычислены отношения шансов (ОШ)

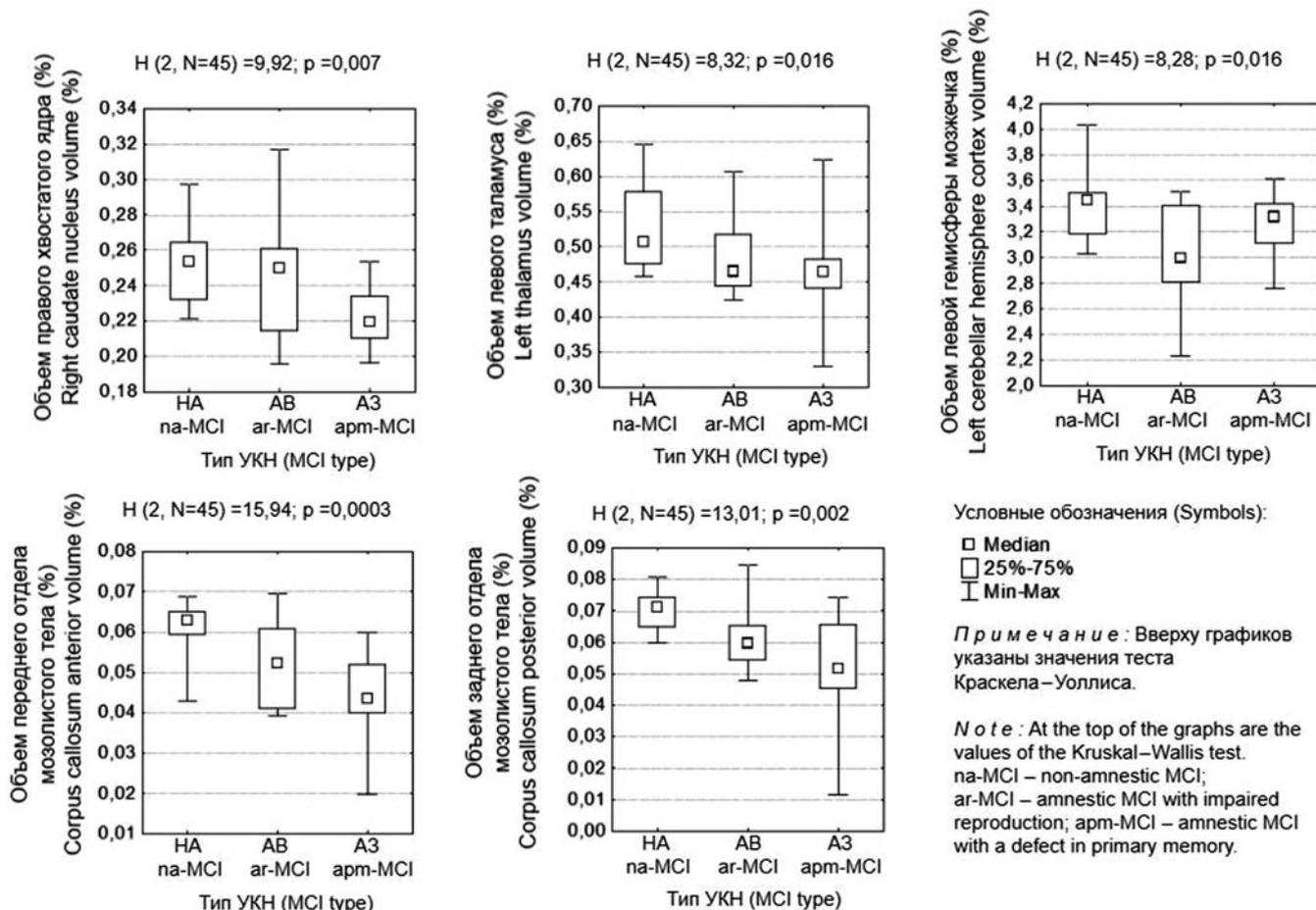


Рис. 3. Морфометрические показатели, значительно различающиеся между группами пациентов с УКН в тесте Краскела–Уоллиса  
 Fig. 3. Morphometric parameters that significantly differ between groups of patients with MCI in the Kruskal–Wallis test

Таблица 4

**Взаимосвязь между показателями, характеризующими общую атрофию головного мозга, и объемами сегментов мозолистого тела у лиц с различными типами умеренных когнитивных нарушений**

Структуры головного мозга	Значимые на уровне $p < 0,05$ коэффициенты ранговой корреляции Спирмена в НА/АВ/АЗ-группах пациентов				
	сегменты мозолистого тела				
	передний	среднепередний	центральный	среднезадний	задний
Кора левого полушария	0,58/-/-	0,56/-/-	-/-/-	0,62/-/0,57	-/-/-
Кора правого полушария	-/-/-	-/-/-	-/-/-	0,70/-/0,53	-/-/-
Белое вещество левого полушария	0,55/-/0,61	-/-/-	-/-/0,59	-/-/0,70	-/-/0,52
Белое вещество правого полушария	0,55/-/0,55	-/-/-	-/-/0,56	-/0,52/0,62	-/-/-
Левый боковой желудочек	-0,55/-/-	-/-/-	-/-/0,50	-0,69/-/-	-/-/-
Правый боковой желудочек	-0,68/-/-0,50	-0,54/-/-	-/-/0,54	-0,70/-/-	-/-/-

Примечания: АВ — амнестический тип умеренных когнитивных нарушений с дефектом воспроизведением; АЗ — амнестический тип умеренных когнитивных нарушений с дефектом первичного запоминания; НА — неамнестический вариант умеренных когнитивных нарушений.

Table 4

**The correlations between morphometric parameters of general cerebral atrophy and the corpus callosum segments' volumes in patients with different types of mild cognitive impairment**

Brain area	Significant Spearman Rank Order Correlations at $p < 0.05$ in na-MCI/ar-MCI/apm-MCI group				
	Corpus callosum segments				
	Anterior	Mid-anterior	Central	Mid-posterior	Posterior
Left hemisphere cortex	0.58/-/-	0.56/-/-	-/-/-	0.62/-/0.57	-/-/-
Right hemisphere cortex	-/-/-	-/-/-	-/-/-	0.70/-/0.53	-/-/-
Left hemisphere white matter	0.55/-/0.61	-/-/-	-/-/0.59	-/-/0.70	-/-/0.52
Right hemisphere white matter	0.55/-/0.55	-/-/-	-/-/0.56	-/0.52/0.62	-/-/-
Left lateral ventricle	-0.55/-/-	-/-/-	-/-/0.50	-0.69/-/-	-/-/-
Right lateral ventricle	-0.68/-/-0.50	-0.54/-/-	-/-/0.54	-0.70/-/-	-/-/-

Note: na-MCI — non-amnestic mild cognitive impairment (MCI); ar-MCI — amnestic MCI with impaired reproduction; apm-MCI — amnestic MCI with a defect in primary memory.

и доверительного интервала (ДИ) наступления события (рис. 4).

Для уточнения специфичности атрофических изменений структур ГМ у пациентов трех выделенных групп был проведен корреляционный анализ между их объемами и показателями общей атрофии ГМ (табл. 4).

С объемами коры левой гемисферы мозжечка, правого хвостатого ядра и левого таламуса статистически значимой связи с уровнем общей атрофии ГМ не выявлено.

### Обсуждение

В клинической практике в качестве методики скрининговой диагностики КН часто используется КШОПС. Недостатком шкалы является отсутствие проб на управляющие функции, отражающие деятельность передних отделов головного мозга [3]. Результаты нашего исследования подтвердили полученные ранее данные о низкой чувствительности КШОПС для выявления УКН [3, 13], подчеркнув целесообразность проведения УНТ.

Поскольку нозологический спектр недементных когнитивных нарушений преимущественно представлен ЦВЗ и БА [3], нейропсихологическое обследование пациента с УКН должно оценивать состояние ключевых когнитивных доменов, страдающих при указанных патологических состояниях.

Нарушения мнестической функции являются наиболее распространенным видом когнитивных расстройств, поэтому требуют детального исследования, позволяющего как дифференцировать их генез

между ЦВЗ и БА, так и верифицировать нарушения памяти на ранних этапах заболевания. В целом большинство тестов, измеряющих вербальную кратковременную память, показывают высокую точность (выше 0,7) в предсказании конверсии УКН в БА [14]. ТДС и ДТ исследуют составляющие кратковременной памяти: объем непосредственной памяти (НП) отражает способность к кратковременному запоминанию информации (первичному запоминанию, нарушение которого высокоспецифично для БА), объем оперативной памяти (ОП) является продуктом активного внимания, мышления и мотивации, отражая возможности извлечения информации из памяти [9]. Методика проведения ДТ предполагает вовлечение арифметического счета, что делает полученные показатели менее специфичными для оценки функции памяти. Тем не менее отношение ОП/НП, рассчитываемое по результатам ДТ, наиболее полно характеризует способности извлечения информации из памяти (то есть процесса воспроизведения, который чаще всего нарушен при ХЦИ). Показатель ИКП дает суммарную количественную характеристику кратковременной памяти. Доминантным тестом для оценки мнестических способностей в нашем исследовании был выбран ТДС, поскольку он подразумевает запоминание абстрагированной информации, почти не затрагивая мышление.

ЦВЗ часто вызывают КН лобного характера с дефектом управляющих функции, прежде всего внимания. Корректирующая проба позволяет оценить уровень внимания, рассчитывая показатель пропускной

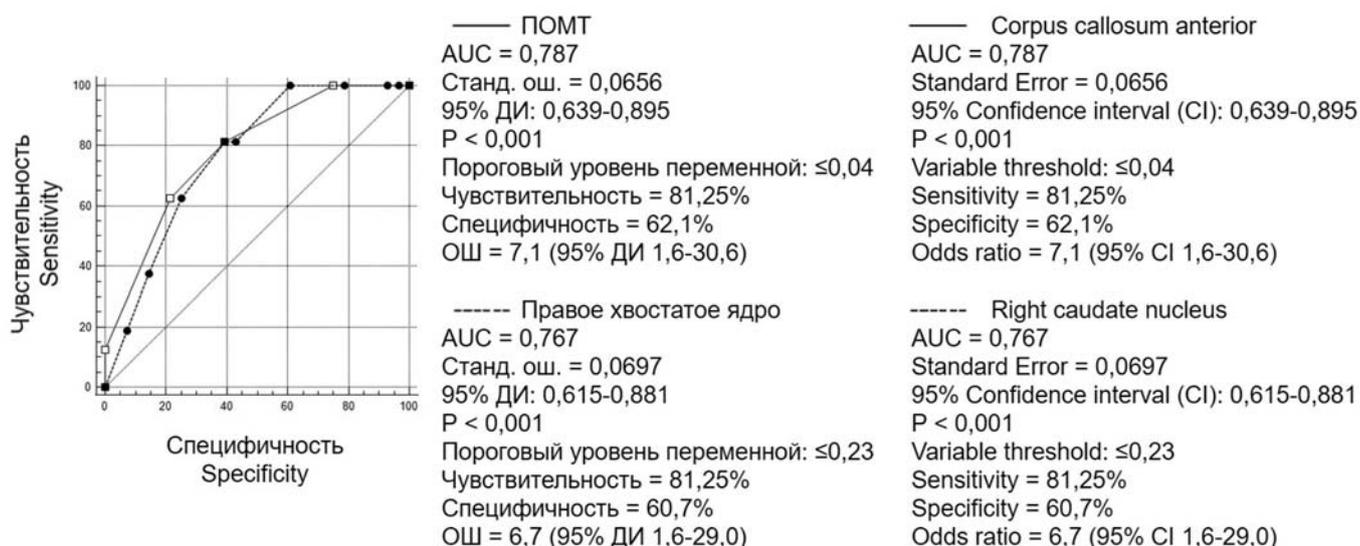
способности зрительно-моторной системы (Пс) с учетом общего времени выполнения задания (в секундах) и количества допущенных ошибок [11].

В нашем исследовании было применено деление пациентов на 3 группы в зависимости от состояния памяти. Данная степень детализации позволяет выделить категорию лиц с высокоспецифичным для БА дефектом первичного запоминания (АЗ-тип УКН), отсекая случаи «ложноположительного» амнестического синдрома при нарушении воспроизведения (АВ-тип УКН). При этом пациенты указанных групп различаются не только по нейропсихологическому профилю, но и по данным МРТ-морфометрии. Таким образом, УНТ с акцентом на состоянии памяти позволяет повысить информативность обследования пациента с УКН, существенно не повышая его ресурсоемкость.

Атрофические изменения ГМ, выявленные с помощью морфометрических МРТ-методик, были описаны как у пациентов с БА, так и при УКН иного генеза [15]. Однако уменьшение объема мозгового паренхимы с расширением ликворосодержащих пространств является неспецифическим процессом, наблюдаемым в условиях нормального старения. При этом уровень общей атрофии ГМ коррелирует с возрастом обследованных лиц как по литературным [16], так и по нашим данным. Для выявления характеристик УКН более информативными представляются морфометрические показатели, отражающие уровень регионарной атрофии. Дегенерация белого вещества описывается как одно из самых ранних изменений мозга при БА, предшествующих формированию амилоидных бляшек и нейрофибрилярных клубков [17]. В частности, предполагается ранняя уязвимость медиальных отделов височных долей и предклинья, трактов белого вещества в своде, поясной извилине и МТ [18]. Из комплекса значимых для дифференциации УКН морфометрических

признаков особого внимания заслуживает МТ, особенно его передние отделы. МТ является самой крупной структурой белого вещества ГМ, осуществляющей межполушарное взаимодействие. S. Elahi с соавт. расценивают выраженное уплощение МТ как предиктор развития БА у пациентов с УКН [19]. В метаанализе результатов 23 исследований, включавших 603 пациентов с БА, 146 с УКН и 638 здоровых субъектов, оценивалась взаимосвязь атрофии различных отделов МТ со степенью когнитивного дефицита [20]. В сравнении с группой контроля при УКН атрофические изменения были зафиксированы только в передней части МТ, а при БА — как в переднем, так и в заднем его отделах. По мнению авторов, выявленные закономерности позволяют рассматривать атрофию ПОМТ в качестве биомаркера потенциального развития деменции альцгеймеровского типа при УКН. S. Mangalore с соавт. сообщают о соответствии формы МТ конкретным фенотипам деменции, описывая преобладание атрофии задних его отделов (валика) при БА и задней корковой атрофии [21].

Гетерогенность атрофических изменений МТ, наблюдаемая при первичном нейродегенеративном процессе, может быть объяснена структурной неоднородностью МТ [22]. Тонкие, преимущественно немиелинизированные волокна сконцентрированы в колоне и валике МТ, а миелинизированные волокна большего диаметра составляют в основном задние отделы средней части корпуса МТ. Согласно теории о двойном механизме атрофии МТ при БА наиболее рано отмечаются изменения ПОМТ (при разрушении миелина в волокнах, поздно миелинизированных в пределах онтогенеза), на поздних стадиях заболевания присоединяется атрофия задних отделов МТ (по механизму валлеровской дегенерации в рано миелинизированных волокнах) [19].



**Рис. 4.** ROC-кривые для объемов ПОМТ и правого хвостатого ядра, разделяющие участников с дефектом запоминания (УКН АЗ-типа) ( $n = 16$ ) и пациентов с другими типами УКН ( $n = 29$ )

**Fig. 4.** ROC-curves for the corpus callosum anterior volume and right caudate nucleus volume contrasting participants with a defect in primary memory (apm-MCI) ( $n = 16$ ) and patients with other MCI types ( $n = 29$ )

Выявленные в нашем исследовании корреляции между показателями ТДС и ДТ и объемами различных участков МТ (см. табл. 1) подтверждают важнейшую роль данной структуры ГМ в реализации памяти. Наличие связей между объемом ПОМТ (в меньшей степени других отделов МТ) и показателями общей атрофии ГМ (как серого, так и белого вещества) у пациентов с НА-вариантом УКН (см. табл. 4) свидетельствует о неспецифическом атрофическом процессе в ЦНС, имеющем место при ХЦИ. По-видимому, атрофия сегментов МТ у пациентов с УКН АВ-типа развивается независимо от общей атрофии головного мозга, поскольку статистически значимая связь обнаружена только между объемами среднезаднего отдела МТ и белого вещества правого полушария, но не с другими морфометрическими признаками. У пациентов с АЗ-типом УКН атрофия ПОМТ ассоциируется только с атрофией белого вещества ГМ (см. табл. 4). При этом у данной группы пациентов наблюдается высокая степень корреляции объемов белого вещества головного мозга, а также ПОМТ с результатами ТДС и ДТ (см. табл. 1), что подчеркивает значимость морфофункционального благополучия белого вещества для осуществления процессов памяти. Значимое уменьшение объема ПОМТ в группе лиц с УКН типа АЗ в сравнении с другими вариантами УКН, соответствующее представлениям о двойном механизме атрофии МТ при БА, в совокупности с наличием специфического когнитивного дефекта по данным ТДС и ДТ позволяет отнести данную группу пациентов к группе риска развития деменции альцгеймеровского типа.

Следует отметить, что использование изолированной оценки объема ПОМТ для уточнения варианта УКН при пошаговом дискриминантном анализе с последующим исключением информативных переменных привело к значительному снижению качества разделения групп (с 77,3% правильности классификации при учете комплекса трех признаков до 60%). Это говорит о необходимости интегративной оценки морфометрических параметров во избежание значимых ошибок в идентификации варианта УКН.

По данным систематического обзора методов сегментации МТ, опубликованного в 2018 г., отсутствие единой методики сегментации МТ затрудняет сопоставление морфометрических данных различных исследователей [23]. Значимая вариабельность нормальной морфологии МТ также является ограничивающим фактором для применения морфометрии его отделов в качестве предиктора дальнейшего когнитивного снижения без учета объемов иных структур ГМ.

Развитие КН также ассоциировано с атрофическими изменениями серого вещества головного мозга. Сообщается об ассоциации атрофии таламуса и хвостатого ядра с КН при БА. В частности, статистически значимые связи выявлены между объемом правого таламуса, оцененным методом многопозиционной тензорной морфометрии, и эпизодической

памятью, обучением, семантической обработкой [24]. Значимые ассоциации или ассоциации на уровне тенденции были идентифицированы между двусторонними изменениями хвостатого ядра и эпизодической памятью, семантической обработкой [24]. Атрофия хвостатых ядер и скорлупы, не связанная с общей церебральной атрофией, у пациентов с БА нарастала по мере прогрессирования когнитивного дефекта [25]. Анализ текстуры МРТ-изображений головного мозга пациентов с БА, амнестическими УКН и группы контроля с нормальным старением обнаружил значимые различия в ряде текстурных показателей таламусов [26].

Несмотря на то что атрофия гиппокампов является одним из наиболее широко используемых биомаркеров БА [27], в нашем исследовании не было получено значимых связей между общими объемами правого и левого гиппокампов и показателями нейропсихологического тестирования (за исключением связи на уровне тенденции между объемами правого гиппокампа и результатами отсроченного воспроизведения в ТДС ( $\rho = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ). Тест Краскела–Уоллиса и дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных также не обнаружили значимых межгрупповых различий (для дифференциации типа УКН) в объемах правого и левого гиппокампов. Полученные результаты могут быть связаны как с появлением общей атрофии гиппокампов на более поздних этапах когнитивного снижения (в данном исследовании все пациенты имели додементный уровень), так и с возможными локальными изменениями гиппокампов, не достигшими статистической значимости при учете суммарных объемов структур. В действительности в мировой литературе сообщается об очаговой атрофии гиппокампов (в СА1-подполе), на ранних (преддементных или доклинических) стадиях БА, которая при прогрессировании заболевания распространяется на другие подполя [27].

Таким образом, соответствие атрофических изменений церебральных структур клинической классификации синдрома УКН подтверждает высокую точность использованного алгоритма дифференциации УКН по состоянию памяти и является проявлением нозологической гетерогенности КН.

**Заключение.** Основным преимуществом нашего исследования является использование комплексного анализа нейропсихологических показателей и результатов МРТ-морфометрии, что позволило определить взаимосвязь атрофических изменений различных структур головного мозга с вариантами когнитивных нарушений. Лимитирующими моментами являлись небольшая группа обследованных пациентов со значительным преобладанием женщин, отсутствие группы здорового контроля, сопоставимой по половозрастной структуре, и динамического наблюдения. Тем не менее, обобщая полученные результаты и ранее опубликованные данные, можно сделать следующие выводы.

1. Углубленное нейропсихологическое тестирование с включением шкал оценки памяти

и внимания позволяет значительно повысить выявляемость КН на ранних этапах, в то время как скрининговая шкала КШОПС обладает недостаточной чувствительностью для выявления додементных КН.

2. Углубленное нейропсихологическое тестирование позволяет определять подтип амнестического синдрома и выявлять пациентов, предрасположенных к развитию деменции альцгеймеровского типа, что повышает возможность своевременного начала патогенетической терапии.
3. Комплексное применение нейропсихологических методик и МРТ-морфометрии значительно повышает информативность неинвазивного обследования больных с УКН. Наиболее высокое качество дифференциации УКН и прогнозирования риска развития БА достигается при интегративном анализе данных морфометрии переднего отдела мозолистого тела и правого хвостатого ядра.

Разработка и внедрение в клиническую практику патогенетических препаратов, способных на ранних стадиях изменять течение БА, требуют своевременного выявления пациентов с высоким риском развития деменции альцгеймеровского типа. Наше пилотное исследование продемонстрировало, что разделение пациентов с УКН на группы в зависимости от состояния памяти по результатам УНТ, дополненное результатами МРТ-морфометрии церебральных структур, может стать чувствительным и специфичным инструментом для определения данной категории больных.

Расширение группы наблюдения, набор контрольной группы здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, и динамический многолетний мониторинг позволят уточнить информативность предложенных по результатам исследования биомаркеров неблагоприятного прогноза, а также детализировать механизм развития нейродегенеративного процесса.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Госзадания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Емелин А.Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):78–83. [Emelin A.Yu. The possibilities of diagnosing and treating cognitive impairment at non-dementia stages. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):78–83. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-78-83>
2. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J., Getchius T.S.D., Ganguli M., Gloss D. 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;90(3):126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
3. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2018:320 с. [Zakharov V.V., Voznesenskaya T.G. *Neuropsychi-*

*atric disorders: diagnostic tests*. Moscow: MEDpress-inform, 2018:320 p. (In Russ.)].

4. Левин О.С. Преддементные нейрокогнитивные нарушения у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(9–2):10–17. [Levin O.S. Predementia neurocognitive impairment in the elderly. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9–2):10–17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909210>
5. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Полтавский И.Д. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(6–2):3–10. [Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Bisaga G.N., Skulyabin I.D., Poltavsky I.D. Modern conception of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and therapeutic strategy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(6–2):3–10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117623-10>
6. Petersen R.C. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2 Dementia):404–418. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
7. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183–94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
9. Мучник Л.С., Смирнов В.М. «Двойной» тест для исследования кратковременной памяти. Психологический эксперимент в неврологической и психиатрической клинике. *Сборник научных трудов НИПНИ им. В.М. Бехтерева*. 1969;46:283–294. [Muchnik L.S., Smirnov V.M. “Double Test” for the study of short-term memory. Psychological experiment in a neurological and psychiatric clinic. *Collection of scientific works of the NRPNI of V.M. Bekhterev*. 1969;46:283–294. (In Russ.)].
10. Лурия А.Р. Альманах психологических тестов. М., 1995:92–94 [Luriya A.R. *Almanac of psychological tests*. Moscow, 1995:92–94. (In Russ.)].
11. Генкин А.А., Медведев В.И., Шек М.П. Некоторые принципы построения корректурных таблиц для определения скорости переработки информации. *Вопросы психологии*. 1963;1:104–107. [Genkin A.A., Medvedev V.I., Shek M.P. Some principles for constructing correction tables to determine the speed of information processing. *Psychology issues (Voprosy Psikhologii)*. 1963;1:104–107. (In Russ.)].
12. Магонов Е.П., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н. Автоматическая сегментация МРТ-изображений головного мозга: методы и программное обеспечение. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014;6(3):73–77. [Magonov E.P., Prakhova L.N., Ilves A.G., Kataeva G.V., Trofimova T.N. Automatic segmentation of brain MRI images: methods and software. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2014;6(3):73–77. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2014-6-3-73-77>
13. Гуторова Д.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(6–2):35–40. [Gutorova D.A., Vasenina E.E., Levin O.S. Screening of cognitive impairment in the old and old-old population with the 3-CT scale. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(6–2):35–40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161166235-40>
14. Belleville S., Fouquet C., Hudon C., Zomahoun H.T.V., Croteau J.; Consortium for the Early Identification of Alzheimer’s disease-Quebec. Neuropsychological Measures that Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s type dementia in Older Adults: a Systematic Review and Meta-

- Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2017;27(4):328–353. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9361-5>
15. Radanovic M., Pereira F.R., Stella F., Aprahamian I., Ferreira L.K., Forlenza O.V., Busatto G.F. White matter abnormalities associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a critical review of MRI studies. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(5):483–93. <https://doi.org/10.1586/ern.13.45> PMID: 23621306
  16. Pirttilä T., Järvenpää R., Laippala P., Frey H. Brain atrophy on computerized axial tomography scans: interaction of age, diabetes and general morbidity. *Gerontology.* 1992;38(5):285–91. <https://doi.org/10.1159/000213342>
  17. Mito R., Raffelt D., Dhollander T., Vaughan D.N., Tournier J.D., Salvado O. et al. Fibre-specific white matter reductions in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain.* 2018;141(3):888–902. <https://doi.org/10.1093/brain/awx355>
  18. Mak E., Gabel S., Mirette H., Su L., Williams G.B., Waldman A., et al. Structural neuroimaging in preclinical dementia: From microstructural deficits and grey matter atrophy to macroscale connectomic changes. *Ageing Res Rev.* 2017;35:250–264. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.001>
  19. Elahi S., Bachman A.H., Lee S.H., Sidtis J.J., Ardekani B.A.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Corpus callosum atrophy rate in mild cognitive impairment and prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(3):921–31. <https://doi.org/10.3233/JAD-142631>
  20. Wang X.D., Ren M., Zhu M.W., Gao W.P., Zhang J., Shen H. et al. Corpus callosum atrophy associated with the degree of cognitive decline in patients with Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a meta-analysis of the region of interest structural imaging studies. *J Psychiatr Res.* 2015;63:10–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.005>
  21. Mangalore S., Mukku S.S.R., Vankayalapati S., Sivakumar P.T., Varghese M. Shape Profile of Corpus Callosum As a Signature to Phenotype Different Dementia. *J Neurosci Rural Pract.* 2021;12(1):185–192. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716805>
  22. Aboitiz F., Scheibel A.B., Fisher R.S., Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res.* 1992;598(1–2):143–53. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90178-c](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90178-c)
  23. Cover G.S., Herrera W.G., Bento M.P., Appenzeller S., Rittner L. Computational methods for corpus callosum segmentation on MRI: A systematic literature review. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018;154:25–35. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.10.025>
  24. Tuokkola T., Karrasch M., Koikkalainen J., Parkkola R., Lötjönen J., Löyttyniemi E. et al. Association between Deep Gray Matter Changes and Neurocognitive Function in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Tensor-Based Morphometric MRI Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2019;48(1–2):68–78. <https://doi.org/10.1159/000502476>
  25. Cho H., Kim J.H., Kim C., Ye B.S., Kim H.J., Yoon C.W. et al. Shape changes of the basal ganglia and thalamus in Alzheimer's disease: a three-year longitudinal study. *J Alzheimers Dis.* 2014;40(2):285–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-132072>
  26. de Oliveira M.S., Balthazar M.L., D'Abreu A., Yasuda C.L., Damasceno B.P., Cendes F., Castellano G. MR imaging texture analysis of the corpus callosum and thalamus in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(1):60–6. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2232>
  27. de Flores R., La Joie R., Chételat G. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2015;19(309):29–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.033>