

К.В. Фирсов • А.С. Котов

# Когнитивные нарушения в пожилом возрасте

Учебно-методическое пособие

Старение  
Мемантина  
гидрохлорид  
*Ингибиторы холинэстеразы*  
Дефицитные состояния  
*Пожилой возраст*  
**Болезнь Альцгеймера**  
*Сосудистая деменция*  
Метаболические нарушения  
Когнитивные  
функции  
*Инфекции*

Москва • 2020



МОНИКИ  
1775

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ



Министерство здравоохранения Московской области  
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского»  
**Факультет усовершенствования врачей**

**«Утверждаю»**  
Заместитель директора  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
по науке и международным связям  
д-р мед. наук, профессор О.Ю. Александрова  
Протокол заседания ученого совета № 2 от 21.06.2018

**К.В. Фирсов, А.С. Котов**

# **Когнитивные нарушения в пожилом возрасте**

***Учебно-методическое пособие***

**Москва  
2020**

В учебно-методическом пособии с современных позиций рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинического полиморфизма, диагностики, лечения, профилактики когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Описаны наиболее частые нозологии, при которых встречается данная патология (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция и др.) Приведены диагностические шкалы для оценки выраженности когнитивных нарушений.

Пособие предназначено для неврологов, психиатров, клинических психологов и врачей других специальностей. Материалы внедрены в педагогическую практику на цикле КП «Неврология» (темы 4, 5, 7) кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

**Авторы:**

**К.В. Фирсов** – канд. психол. наук, врач-невролог

**А.С. Котов** – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**Рецензенты:**

**Е.В. Силина** – д-р мед. наук, профессор кафедры патологии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

**Ю.А. Белова** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

## Введение

По прогнозам футурологов, в ближайшее время самой многочисленной категорией специалистов станут люди, ухаживающие за престарелыми. Доля пожилых людей в населении планеты стремительно растет. Увеличение средней продолжительности жизни повлекло увеличение числа больных с деменцией. Ожидается, что к 2050 г. их количество превысит 100 млн человек. По разным оценкам, в России сейчас от 1,3 до 1,8 млн таких больных. Для обслуживания пациентов с деменцией требуется привлечение других людей, отвлечение их от основной работы, что порождает массу социальных и экономических проблем. Иногда уход за самостоятельно передвигающимся пациентом с деменцией, разрушающим все на своем пути, сложнее, чем за социально неопасным лежачим больным.

## Определения

При обсуждении любой проблемы прежде всего необходимо определиться с терминологией. Когнитивные функции (от лат. *cognitio* – познание, изучение, осознание) изучаются представителями разных профессий, при этом даже в рамках одной специальности может быть различное их понимание. Для практического врача **когнитивные функции** – высшие функции головного мозга, благодаря которым происходит процесс познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. **Когнитивные нарушения** – нарушения когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем или индивидуальной нормой, приводящие к нарушению процесса рационального познания мира и взаимодействия с ним.

Природа наделила человека когнитивными функциями с одной лишь целью – обеспечить его выживание. Для этого он должен познавать мир и рационально взаимодействовать с ним. А здесь имеется стандартная кибернетическая схема работы с информацией: получение, обработка, анализ, запоминание, хранение, обмен; выработка конкретной программы действий, реализация этой программы, контроль ее результатов, коррекция. Исходя из этого в головном мозге можно выделить три функциональных блока.

В состав *первого блока* входят неспецифические ядра таламуса, лимбическая система, восходящая часть ретикулярной формации. Они ответственны за поддержание бодрствования, сохранение внимания, эмоциональную составляющую, мотивацию к деятельности. Во *втором блоке* расположены затылочная, теменная и височные доли мозга, являющиеся

вторичными и третичными зонами корковых анализаторов зрения, чувствительности и слуха. Третий блок имеет в своем составе префронтальную и премоторную кору лобных долей головного мозга. Здесь осуществляется выработка конкретной программы действий, реализация этой программы, контроль ее результатов, коррекция.

Знание зон ответственности позволяет неврологу, который должен мыслить логически и топически, на основании клинической картины устанавливать место поражения.

Нарушение какого-либо из звеньев кибернетического механизма может носить выраженный или почти незаметный характер. Чем сложнее система, тем она менее надежна. В случае патологии первыми страдают высшие, более тонкие и ранимые функции, последними – базовые образования. Вначале человек забывает, как находится вторая производная, затем таблицу умножения, а после этого – что такое ноль. А вот поесть он не забывает. Правда, с каждым разом его манеры поведения за столом все больше напоминают «пещерные»; окружающие называют старческим маразмом, врачи – сенильной деменцией.

**Деменция** (от лат. *dementia* – безумие) – приобретенное слабоумие, стойкое снижение познавательной деятельности с утратой в той или иной степени ранее усвоенных знаний и практических навыков и затруднением или невозможностью приобретения новых. Это распад психических функций, происходящий в результате поражений мозга, иногда – в молодости вследствие аддиктивного поведения, а наиболее часто – в старости (сенильная деменция; от лат. *senilis* – старческий).

В клинической практике приходится иметь дело с нарушениями ощущений, восприятия, памяти, мышления, речи, праксиса, представления, воображения, интеллекта. В научной психологии существует множество определений данных терминов, ограничимся приемлемыми для практического врача.

Термином «**гнозис**» врачи пользуются неправильно. Исторически гнозис (гносис) (от греч. *γνῶσις* – знание) – высшее эзотерическое откровенное мистическое знание, центральное понятие гностицизма. Здесь больше философии, чем психологии и медицины. В научной психологии то, что врачи называют гнозисом, именуется восприятием. Методически правильнее говорить об ощущениях и восприятии, чем о гнозисе. Врачи знают, как клинически оценить ощущения и восприятие, для этого имеются четкие формулировки. При этом что записывать в историю болезни по поводу уровня гнозиса у пациента – никому не известно.

**Ощущение** – психический процесс, представляющий собой психическое отражение отдельных свойств и состояний внешней среды субъектом внутренних или внешних стимулов и раздражителей при участии нервной системы, процесс отражения отдельных свойств объектов окружающего мира. Например, при оценке первой пары черепных нервов пациент должен различать разные запахи (кофе, яблоко и др.).

**Восприятие, перцепция** (от лат. *perceptio*) – чувственное познание предметов окружающего мира, субъективно представляющееся прямым, непосредственным. Восприятие состоит из одного или более ощущений, создающих наиболее полное представление об объекте. Чашка кофе воспринимается как целостный образ, а ощущения дают отдельные составляющие (аромат, цвет, температура). Восприятие на основе чувственного опыта возникнет, даже если человек, не прикасаясь к чашке, с закрытыми глазами будет вдыхать аромат кофе (одно ощущение). Здоровый человек с закрытыми глазами может на ощупь распознать знакомый ему предмет, например, карандаш.

**Память** – одно из свойств нервной системы, заключающееся в способности какое-то время сохранять информацию о событиях внешнего мира и реакциях организма на эти события, а также многократно воспроизводить и изменять эту информацию. Иначе говоря, это способность запечатлевать, сохранять, накапливать и многократно воспроизводить полученную информацию. Как мудро заметил герцог Франсуа VI де Ларошфуко: «Все жалуются на свою память, но никто не жалуется на свой ум».

**Мышление** – деятельность, имеющая мотив, цель, систему действий и операций, результат и контроль. Например, у человека есть мотив сделать другу приятное – поздравить его с днем рождения. С этой целью он выполняет действие – пишет письмо (операция – написать от руки или напечатать на компьютере). Чтобы это сделать, он должен был подумать, подобрать нужные слова, выбрать красивый конверт и т.д.

**Речь** – форма общения людей посредством лингвистических конструкций, создаваемых на основе определенных правил. В процессе речи происходит формирование и формулирование мыслей языковыми средствами, а также восприятие лингвистических конструкций и их понимание. Выделяется экспрессивная (от мысли к речи) и импрессивная (от речи к мысли) речь, а также устная и письменная формы речи.

**Праксис** (греч. *praxis* – действие) – координированное сознательное произвольное движение или действие. Праксис объединяет различные виды движений и действий (мануальных, локомоторных, движений глаз,

речевой мускулатуры и др.). Праксис может быть «статическим» (произвольное воспроизведение различных поз) и «динамическим» (произвольное воспроизведение серии двигательных актов, возможность образования двигательных автоматизмов). Согласно концепции Н.А. Бернштейна, различные аспекты праксиса обеспечиваются различными уровнями центральной нервной системы. Для оценки праксиса врач может давать пациенту различные задания, например, показать, как писать карандашом.

**Представление** – образ предмета или явления, которые здесь и сейчас человек не воспринимает, а также психический процесс формирования этого образа. Для оценки представления врач может попросить пациента описать карандаш, которого сейчас у него перед глазами нет.

**Воображение** – способность человека к спонтанному или преднамеренному построению в сознании образов, представлений, идей объектов, которые в опыте в целостном виде не воспринимались или не могут восприниматься посредством органов чувств (как, например, события истории, предполагаемого будущего, явления невоспринимаемого или мира, не существующего вообще, – сверхъестественные персонажи сказок, мифов и пр.). Врач может попросить пациента придумать какую-нибудь историю (заодно это может быть и проективным тестом).

**Интеллект** (от лат. *intellectus* – ощущение, восприятие, разумение, понимание, понятие, рассудок, ум) – качество психики, состоящее из способности приспосабливаться к новым ситуациям, способности к обучению и запоминанию на основе опыта, пониманию и применению абстрактных концепций и использованию своих знаний для управления окружающей средой; общая способность к познанию и решению трудностей, которая объединяет все познавательные способности: ощущение, восприятие, память, мышление, представление, воображение. Уже по речи можно предварительно составить мнение об интеллекте пациента. Существует огромное количество тестов для определения интеллекта, но у них имеется огромное количество недостатков.

Для того чтобы задействовать всю мощь своего интеллекта, человеку необходимо иметь мотивацию и проявить волю.

**Воля** – свойство человека, заключающееся в его способности формировать цели и концентрировать внутренние усилия для их достижения.

Можно предъявить пациенту целую батарею тестов, но если у него нет желания и сил отвечать, реально оценить степень когнитивных нарушений невозможно.

Что же такое пожилой возраст? Чем старше становится человечество, тем дальше оно отодвигает границы старости. Во времена саблезубых тигров сложно было дожить до 30 лет. Во времена Гиппократов возраст до 14 лет считался юностью, 15–42 года – зрелостью, 43–63 года – старостью, свыше этого – долголетием. В XVIII в. в романе могли написать: «В комнату вошел пожилой сорокалетний мужчина». Сейчас же, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, возраст от 18 до 44 лет считается молодостью, 44–60 лет рассматривается как средний возраст, 60–75 лет – пожилой человек, 75–90 лет – старческий период, более 90 лет – долгожитель. Следовательно, предметом нашего обсуждения являются люди старше 60 лет.

### **Непатологическое старение нервной системы**

Многим пожилым пациентам известна крылатая фраза врачей: «А что Вы хотите в Вашем возрасте?». В обществе сложилось устойчивое мнение, что пожилой человек обязательно должен болеть, есть килограммами таблетки и со временем получить деменцию. К сожалению, не все умеют красиво стареть. Жизнь человека – краткое цветение и, если повезет, долгое увядание. Все хотят жить долго, но никто не хочет стареть.

Природе, к сожалению, бессмертные организмы не нужны, поэтому на всех уровнях организации биологические системы имеют лимит своего существования. Может быть, то, что мы принимаем за недостаток, на самом деле является лишь отражением жестоких эволюционных законов. Причиной старения служит изначально запрограммированная ограниченная надежность биологических конструкций на всех уровнях организации, прежде всего клеточном. Процесс старения неодинаково выражен в различных структурах одного органа (ткани, системы). Происходит активизация одних систем и заметное снижение функций других систем. Но эта активация также не может бесконечно продолжаться – за все приходится платить.

Как это не покажется парадоксальным, но между уровнем здоровья и продолжительностью жизни нет никакой прямой корреляции. В условиях социума человек может умереть молодым, до этого не предъявляя никаких жалоб. Также нет никакой гарантии, что будучи всю жизнь здоровяком, неожиданно не приобретешь деменцию. Даже прогрессивная западная медицина не смогла уберечь от болезни Альцгеймера Рональда Рейгана и Маргарет Тэтчер.

Как правило, все наши болезни и несчастья являются результатом нашей «работы» по их приобретению. Наверное, секрет продления жизни состоит в том, чтобы ее не укорачивать.

До сих пор в научном мире нет четких разграничительных критериев между физиологическим старением, угасанием функций, болезнями вообще и болезнями старения в частности. Грань между нормой, пограничными состояниями и болезнью размытая. Здесь возможны как недооценка ситуации, так и гипердиагностика.

Порой сложно отличить педагогическую запущенность от болезни. Иногда происходит их взаимное наложение. Например, пожилые рецидивисты-уголовники в домах престарелых могут отличаться абсолютно асоциальным поведением. Влияют и социальные факторы – одиночество, невостребованность, снижение уровня дохода, смерть ровесников и т.д. Все это вызывает депрессию, тревогу, страх, снижение уровня социальных контактов, изменения характера и поведения далеко не в лучшую сторону.

Что же обычно происходит с нервной системой при старении? Любая система характеризуется двумя основными показателями: эффективностью и надежностью. Со временем они начинают уменьшаться. Например, даже сверхнадежный автомат Калашникова, пролежав долго в сырой земле, может не выстрелить (надежность), а если и выстрелит, то мимо цели (эффективность).

Такая же ситуация и с нервной системой. Со временем происходит ее деградация, снижаются показатели эффективности и надежности. Но в то же время запускаются механизмы компенсации.

Прежде всего ухудшается краткосрочная память и увеличивается время реакции. Следовательно, именно на изменение данных показателей необходимо в первую очередь обращать внимание врачу при ранней диагностике.

Ухудшается способность к обучению, особенно к усвоению сложного материала. Англичане говорят: You can't teach an old dog new tricks («Старую собаку новым фокусам не научишь»). Меняются биоритмы. Теперь организму требуется ложиться спать около 19, а вставать в 3 часа ночи. В реальности никто так рано спать не ложится, а после 3 пожилые люди мучаются бессонницей.

Запрограммированное природой ухудшение когнитивных функций не резко наступает, а незаметно подкрадывается. Следовательно, продолжая вести так называемый здоровый образ жизни, необходимо с осторожностью проводить медикаментозную первичную профилактику.

## Деменция

Любая психическая функция должна иметь материальный субстрат. Соответственно, в зависимости от места поражения различают следующие виды деменции:

- корковая – поражение коры головного мозга (болезнь Альцгеймера, алкогольная энцефалопатия, лобно-височная лобарная дегенерация);
- подкорковая – поражение подкорковых структур (болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, прогрессирующий надъядерный паралич, мультиинфарктная деменция с поражением белого вещества);
- корково-подкорковая (сосудистая деменция, болезнь с тельцами Леви, кортикобазальная дегенерация);
- мультифокальная – со множественными очаговыми поражениями (болезнь Крейтцфельдта – Якоба).

Если взять за основу классификации синдромальность, можно выделить:

- лакунарное (дисмнестическое) слабоумие (в основном страдает память, эмоционально-личностная сфера поражается меньше);
- тотальное слабоумие (грубые нарушения когнитивной и личностной сфер).

Деменция – спутник многих заболеваний. Психическое всегда идет рядом с физическим. У человека, являющегося социальным существом, это выражается наиболее выпукло. Перед тем, как ставить больному расхожий диагноз, практическому врачу необходимо мысленно пробежаться по списку нижеприведенных заболеваний [9]:

- болезнь Альцгеймера (50–60% всех случаев деменции);
- сосудистая (мультиинфарктная) деменция (10–20%);
- алкоголизм (10–20%);
- внутричерепные объемные процессы – опухоли, субдуральные гематомы и мозговые абсцессы (10–20%);
- аноксия, черепно-мозговая травма (10–20%);
- нормотензивная гидроцефалия (10–20%);
- болезнь Паркинсона (1%);
- болезнь Хантингтона (1%);
- прогрессирующий супрануклеарный паралич (1%);
- болезнь Пика (1%);
- боковой амиотрофический склероз;
- спиноцеребеллярная атаксия;
- офтальмоплегия в сочетании с метахроматической лейкодистрофией (взрослая форма);

- болезнь Галлервордена – Шпатца;
- инфекции:
  - ✓ болезнь Крейтцфельдта – Якоба (1–5%);
  - ✓ СПИД (около 1%);
  - ✓ вирусные энцефалиты;
  - ✓ прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия;
  - ✓ нейросифилис;
  - ✓ болезнь Бехчета;
  - ✓ хронические бактериальные и грибковые менингиты;
- дефицитные состояния:
  - ✓ синдром Гайе – Вернике – Корсакова (недостаточность тиамина; 1–5%);
  - ✓ недостаточность витамина В<sub>12</sub>;
  - ✓ недостаточность фолиевой кислоты;
  - ✓ недостаточность витамина В<sub>3</sub>, пеллагра;
- метаболические нарушения:
  - ✓ диализная деменция;
  - ✓ гипо- и гиперфункция щитовидной железы;
  - ✓ тяжелая почечная недостаточность;
  - ✓ синдром Кушинга;
  - ✓ печеночная недостаточность;
  - ✓ болезни паращитовидных желез;
  - ✓ системная красная волчанка и другие коллагеновые болезни, сопровождающиеся церебральными васкулитами;
  - ✓ рассеянный склероз;
  - ✓ болезнь Уиппла.

Для того чтобы отнести какое-либо наблюдаемое явление к определенной группе, необходимы четкие критерии. Критериями деменции считаются следующие:

- множественный когнитивный дефицит:
  - ✓ нарушение памяти;
  - ✓ личностные изменения;
  - ✓ нарушение абстрактного мышления;
  - ✓ нарушение критичности;
  - ✓ «три А» (афазия, апраксия, агнозия);
  - ✓ нарушение оптико-пространственных функций и конструктивной деятельности;
- снижение познавательной деятельности;

- социальная дезадаптация в быту и на работе;
- стойкий дефицит, не связанный с острым расстройством сознания или психическим заболеванием;
- наличие органического поражения головного мозга.

Помимо этого, постоянно обновляются критерии для конкретных нозологий, например, болезни Альцгеймера.

Структурно в деменции можно выделить следующие кластеры:

- когнитивный дефицит;
- функциональный дефицит;
- поведенческие и аффективные нарушения.

В ходе своей эволюции деменция проходит следующие стадии:

1. Умеренное когнитивное расстройство (сумма баллов по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) – 25–30). Нормальная повседневная активность.

2. Легкая деменция (MMSE – 20–24 балла). Выраженные когнитивные нарушения. Когнитивная стадия.

3. Деменция средней тяжести (MMSE – 10–19 баллов). Ограничение повседневной активности. Функциональная стадия.

4. Тяжелая деменция (MMSE – 0–9 баллов). Поведенческие нарушения. Тотальная бытовая зависимость. Поведенческая стадия.

При постановке диагноза необходимо исключить псевдодеменцию (например, при депрессии), а также потенциально обратимую деменцию. После этого устанавливается конкретная нозологическая единица.

Работа с потенциально обратимой деменцией – благодарное поле деятельности для врача. Она может быть вызвана, например, структурными изменениями. В этом случае опухоли подлежат удалению, при гидроцефалии выполняется шунтирование, субдуральная гематома эвакуируется. При алкогольной энцефалопатии назначаются витамины группы В, при метаболических энцефалопатиях – медикаментозная терапия, при гипотиреозе – левотироксин натрия, при дефиците витамина В<sub>12</sub> – данный витамин, при гепатолентикулярной дегенерации – пеницилламин, при инфекционных заболеваниях, например, нейросифилисе, боррелиозе – антибактериальные средства. При васкулитах, системных заболеваниях соединительной ткани, аутоиммунных энцефалопатиях проводится иммуномодулирующая терапия. При депрессии показан прием антидепрессантов, в случае лекарственной деменции – отмена препарата.

## Умеренное когнитивное расстройство

Для обозначения промежуточной стадии между нормальным старением и развитием патологического дементного старения предложен термин «умеренное когнитивное расстройство» (англ. *mild cognitive impairment – MCI*).

Данная нозология характеризуется следующими моментами:

- жалобы на когнитивные проблемы со стороны самого пациента или знающих его людей; указания со стороны знающих пациента людей на снижение его когнитивных функций или функциональных возможностей в течение последнего года;
- трудность обучения;
- сниженная способность длительно концентрироваться на выполнении какой-либо задачи; умеренный когнитивный дефицит при нейропсихологическом исследовании (нарушение памяти, речи и др.);
- сохранный общий уровень интеллекта;
- отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность (возможны легкие затруднения при выполнении наиболее сложных повседневных действий);
- отсутствие клинических признаков деменции.

Деменция, или делирий, в данном случае не диагностируется, так как степень выраженности симптомов незначительная. Диагноз умеренного когнитивного расстройства должен ставиться, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), только в связи с уточненным соматическим нарушением, он не должен основываться лишь на наличии каких-либо психических или поведенческих расстройств, классифицированных в рубриках F10–F99. Полагаться только на красочные рассказы пациента, его родственников и результаты тестирования невролог не имеет права. Необходимо искать соматический субстрат, а он не всегда находится. Разумеется, он есть, например, на уровне спина электрона, но до такого тонкого уровня анализа современная наука еще не дошла. Возникает юридически деликатная ситуация: диагноз напрашивается, а оснований для его постановки недостаточно.

Различают четыре основных типа синдрома умеренного когнитивного расстройства:

1. *Монофункциональный амнестический тип*. Память нарушена, остальные когнитивные функции не страдают. Обычно служит начальным проявлением деменции альцгеймеровского типа.

2. *Полифункциональный тип с нарушениями памяти.* Память нарушена, остальные когнитивные функции также страдают. Как правило, трансформируется в болезнь Альцгеймера.

3. *Полифункциональный (дисрегуляторный) тип без нарушений памяти.* Память не нарушена, остальные когнитивные функции страдают. Встречается при сосудистых заболеваниях головного мозга, болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви и ряде других.

4. *Монофункциональный неамнестический тип.* Память не нарушена. Страдает одна из когнитивных функций. Нарушения речи могут быть связаны с начальным этапом первичной прогрессирующей афазии, нарушения праксиса – с кортикобазальной дегенерацией, нарушения зрительного гнозиса – с задней корковой атрофией, нарушения зрительно-пространственных функций – с деменцией с тельцами Леви.

Расстройство может предшествовать многим инфекционным и соматическим заболеваниям (как церебральным, так и системным), сопровождать их, следовать за ними. Однако при этом не всегда присутствуют непосредственные признаки вовлечения в процесс головного мозга.

Данное расстройство прежде всего должно быть дифференцировано от постэнцефалитного (F07.1) и постконтузионного синдрома (F07.2). У них разная этиология, а также ограниченный спектр слабо выраженных симптомов и непродолжительное течение.

Умеренное когнитивное расстройство чаще всего выявляется случайно при нейропсихологическом тестировании. Большинство больных, которые обращаются к неврологу, имеют уже не данный тип расстройства, а деменцию.

## Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера – генетически детерминированное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит гибель нейронов больших полушарий головного мозга. Клиническое проявление – снижение когнитивных функций.

Болезнь Альцгеймера служит причиной 60% всех случаев деменции. В 2010 г. в мире насчитывалось 33 млн людей, страдающих этой патологией. Предполагается, что к 2030 г. их число достигнет 66 млн, а к 2050 г. – 115 млн.

Деменция, вызванная болезнью Альцгеймера, развивается как в сенильном, так и в пресенильном возрасте. Чем старше человек, тем больше вероятность возникновения этой болезни. В возрасте 65–69 лет она со-

ставляет 3%, 70–74 лет – 6%, 75–79 лет – 9%, 80–84 лет – 23%, 85–89 лет – 40%, более 90 лет – 69% [10].

Согласно МКБ-10, начало болезни в возрасте до 65 лет трактуется как «G30.0 Ранняя болезнь Альцгеймера», после 65 лет – как «G30.1 Поздняя болезнь Альцгеймера». Выделяются также «G30.8 Другие формы болезни Альцгеймера», «G30.9 Болезнь Альцгеймера неуточненная».

Любая классификация должна иметь в основе четкий ведущий разделительный принцип, отражающий основное предназначение рассматриваемого предмета. Следовательно, классификация любой болезни должна давать практическому врачу ключ к ее пониманию, с помощью которого вырабатывается адекватная тактика лечения.

Вначале считалось, что болезнь Альцгеймера вызывается сниженным синтезом нейромедиатора ацетилхолина. Практика показала ошибочность данного воззрения, поскольку лекарства, корректирующие дефицит ацетилхолина, оказались малоэффективными. Сейчас на этой основе применяются методы поддерживающей терапии. Сторонники данного подхода считают, что причиной могут быть другие холинергические эффекты, например, инициация агрегации амилоида [18], приводящая к генерализованному нейровоспалительному процессу [19].

В 1991 г. возникает амилоидная теория, согласно которой, причиной болезни является отложение бета-амилоида (Аβ). Ген, действующий на белок APP (а именно из него образуется амилоид), находится в 21-й хромосоме. Подтверждением данной гипотезы служит тот факт, что у больных синдромом Дауна (трисомия 21-й хромосомы) в старшем возрасте обнаруживаются изменения в мозге, схожие с теми, которые появляются при болезни Альцгеймера.

В соответствии с этим была создана вакцина, очищающая мозг от амилоидных бляшек. Бляшки убрали, а деменция осталась [14]. Также не была установлена корреляция между накоплением бляшек и потерей нейронов [17]. По всей видимости, накопление бета-амилоида не служит непосредственной причиной болезни, а лишь запускает каскад нейродегенеративных изменений, иногда проявляющихся через несколько лет.

Наконец, существует тау-гипотеза, согласно которой, нарушения запускаются отклонениями в структуре тау-белка [16]. Предположительно, нити гиперфосфорилированного тау-белка объединяются между собой, образуя нейрофибриллярные клубки внутри нервных клеток [13]. Это вызывает дезинтеграцию микротрубочек, коллапс транспортной систе-

мы внутри нейрона, что, в свою очередь, влечет нарушение биохимической передачи сигналов между клетками, а затем и гибель клеток [11].

В настоящее время достоверно известно, что при прогрессировании заболевания количество бляшек и клубков возрастает. Но даже если мы сможем аккуратно извлекать их, пациента это, скорее всего, не спасет. Они уже запустили патологический процесс.

Когнитивная трагедия при болезни Альцгеймера состоит из четырех действий.

### Предеменция

Данная стадия обычно выявляется задолго до постановки официального диагноза при случайном психологическом тестировании. Труднее всего пациенту становится выполнять сложные рутинные задачи. С усилениями вспоминается недавно полученная информация, а новая тяжело усваивается. Исполнительные функции страдают меньше. На этой стадии появляется апатия, которая только возрастает в дальнейшем. В научном мире ведется дискуссия, считать ли данное состояние начальной стадией болезни Альцгеймера или выделить его в отдельную диагностическую единицу «умеренное когнитивное расстройство» (описано в предыдущем разделе).

### Ранняя деменция

Заметное снижение памяти заставляет вынести вердикт, что перед нами все-таки болезнь Альцгеймера. На этом этапе может нарушаться речь, словарный запас уменьшается, выразить письменно и устно свои мысли становится весьма затруднительно. Общение сводится к оперированию простыми понятиями, сложные словесные конструкции остаются в прошлом. Нарушается тонкая моторика. Меняется почерк. Появляется потребность в посторонней помощи при выполнении сложных когнитивных действий.

### Умеренная деменция

В этом случае неизбежна нагрузка на ухаживающих за больным лиц. Уже и простые действия с трудом выполняются, вместо забытых слов пациент невпопад подбирает другие. Самостоятельно писать уже не может, да и написанное не совсем понимает. Перестает узнавать окружающих и членов семьи. Отказывается долговременная память. Меняется поведение. Начинает бродяжничать, уходить из дома, отказываться от помощи,

может неожиданно заплакать, а затем, вытерев слезы, проявить агрессию. В довершение всего, начинает бредить. В жилище появляется стойкий запах мочи, которую пациент не всегда может удержать.

#### Тяжелая деменция

В финале болезни пациент полностью зависит от посторонней помощи. Его речь состоит из обрывков фраз, затем отдельных слов, сменяющихся нечленораздельными звуками. Силы уходят, теряется мышечная масса, способность к передвижению, наступает полная апатия, площадь жизненного пространства ограничивается площадью кровати. Смертельный удар наносит не болезнь Альцгеймера, а другие заболевания (обычно пролежневая язва или пневмония).

Практическому врачу необходим алгоритм и критерии диагностики и лечения болезни Альцгеймера. Начинается все с клинической картины. Разговаривать необходимо не только с больным, но и с его родственниками, сиделкой. Чем тяжелее стадия болезни, тем больше расскажут близкие пациента, а не он сам.

Рассказы этих людей необходимо подтверждать результатами психологического тестирования. В идеале данный вид обследования должны проводить медицинские психологи. Практическому врачу необходимо и самому выполнять некоторые общеизвестные методики, но полностью полагаться на них не стоит. Тесты не заменяют врача.

В арсенал практического врача следует включить прежде всего скрининговые методы оценки деменции (MMSE, MoCA (Montreal Cognitive Assessment – Монреальский опросник оценки когнитивных функций), Mini-Cog (скрининговый опросник для определения когнитивных нарушений), ACE (Addenbrooke's Cognitive Examination – шкала исследования когнитивной функции Адденбрука), тест рисования часов). Более специфические тесты занимают много времени, требуют определенной подготовки.

Целесообразно проведение аппаратурных, инструментальных и лабораторных исследований:

1. С помощью магнитно-резонансной томографии и рентгеновской компьютерной томографии выявляются атрофические изменения в лобной, теменной и височной долях. Наиболее часто поражается гиппокамп. Уменьшение его размеров, как правило, наблюдается при поздней стадии болезни Альцгеймера. В случае выполнения этих исследований можно исключить другую патологию, проявляющуюся деменцией. При анализе

данных нейровизуализации необходимо также оценивать степень и профиль когнитивного регресса, выявляемые при психологическом обследовании.

2. Указанием на нейродегенеративный процесс в цереброспинальной жидкости является снижение концентрации бета-амилоида (из-за его отложения в головном мозге) и повышение содержания тау-протеина. Однако определение данных показателей не позволяет дифференцировать болезнь Альцгеймера от сосудистой деменции и деменции с тельцами Леви.

3. Позитронно-эмиссионная томография головного мозга с введением в кровь пациента специального вещества позволяет выявить повышенное накопление бета-амилоида в головном мозге. Можно также обнаружить снижение метаболизма глюкозы, свидетельствующее об уменьшении функциональной активности головного мозга.

В 2007 г. были предложены диагностические критерии постановки диагноза болезни Альцгеймера на ранней стадии [12]. В 2011 г. появились новые критерии [15].

Учитывая современное развитие неврологии, основной задачей практического врача служит не восстановление когнитивных функций, а поддержание социальной адаптации пациента, снижение нагрузки на обслуживающих его людей.

На первом месте здесь стоят нелекарственные методы лечения. Это тяжелая совместная работа пациента, его родственников и врача. К этой группе относятся социальные, психологические, физические методы. Чем тяжелее состояние пациента, тем больше физической помощи ему требуется. Больной должен иметь возможность поговорить с психологом, психотерапевтом, сотрудником социальной службы. Он должен располагать информацией о доступных средствах поддержки для того, чтобы оставаться в хорошем физическом и психическом состоянии [5].

Симптоматическая лекарственная терапия может быть краткосрочной (нейролептики, бензодиазепины), среднесрочной (антидепрессанты), долгосрочной (ингибиторы холинэстеразы и антиглутаматергические средства).

В настоящее время основные препараты, применяемые при болезни Альцгеймера, – ингибиторы холинэстеразы и антиглутаматергические средства. Наиболее важен при проведении медикаментозной терапии контроль родственников или сиделки за регулярным приемом лекарств, на пунктуальность пациента надеяться не следует.

В качестве антиглутаматергического препарата используют мемантина гидрохлорид, который является конкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат-рецепторов. Данное средство оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему, регулирует ионный транспорт, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса, обладает нейропротективным, антиспастическим, противопаркинсоническим эффектами.

Препарат принимают внутрь, 1 р/сут, всегда в одно и то же время, независимо от приема пищи. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Начинать лечение рекомендуют с назначения минимальной эффективной дозы. Назначают препарат в течение 1-й недели терапии (дни 1–7) в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели (дни 8–14) в дозе 10 мг/сут, в течение 3-й недели (дни 15–21) в дозе 15 мг/сут, в течение 4-й недели (дни 22–28) в дозе 20 мг/сут. Максимальная суточная доза – 20 мг. У пациентов старше 65 лет, а также у больных с клиренсом креатинина 50–80 мл/мин коррекция дозы не требуется. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) суточная доза составляет 10 мг. В дальнейшем при хорошей переносимости препарата в течение 7 недель дозу можно увеличить до 20 мг по стандартной схеме.

Ингибиторы холинэстеразы применяются на всех стадиях болезни Альцгеймера. Здесь действует правило «минус полгода»: они компенсируют состояние когнитивных функций настолько, насколько они ухудшились бы за полгода течения болезни.

Остальные группы препаратов носят симптоматический и паллиативный характер. При лечении пациента не следует назначать сразу несколько таких препаратов. Их эффективность не доказана, а побочные эффекты только усугубят и без того тяжелое состояние больного.

### Сосудистая деменция

Сосудистая деменция – вторая по частоте причина деменции у лиц пожилого возраста. Поскольку данное состояние развивается постепенно и не проявляется так ярко, как болезнь Альцгеймера, большинство людей не подозревает о ее существовании до возникновения клинически выраженных признаков. Распространенность сосудистой деменции составляет около 1,5% в странах Европы и примерно 2,2% в азиатских странах. В настоящее время считается, что примерно 15–20% деменций у людей пожилого возраста обусловлены сосудистой деменцией [4].

Согласно МКБ-10, сосудистая деменция имеет обозначение F01. Считается, что в данном случае поражение мозга служит следствием сосудистых заболеваний и обусловлено совокупным действием множества факторов. Болезнь начинается обычно в позднем возрасте, но сегодня известно множество случаев деменции у молодых людей после инсультов. Данная категория включает и атеросклеротическую деменцию.

В группе F01 выделяются следующие подгруппы:

F01.0 Сосудистая деменция с острым началом. Обычно быстро развивается после серии инсультов вследствие цереброваскулярного тромбоза, эмболии или кровоизлияния, реже причиной может быть обширный инфаркт мозга.

F01.1 Мультиинфарктная деменция. Характеризуется постепенным началом, связанным с повторными преходящими ишемическими состояниями, которые ведут к накоплению очагов инфаркта в паренхиме головного мозга. Преимущественно корковая деменция.

F01.2 Подкорковая сосудистая деменция. Включает случаи, характеризующиеся наличием в анамнезе гипертензии и ишемических деструктивных очагов в глубоких слоях белого вещества полушарий мозга. Кора мозга обычно сохранена, что контрастирует с клинической картиной деменции при болезни Альцгеймера.

F01.3 Смешанная корковая и подкорковая сосудистая деменция.

F01.8 Другая сосудистая деменция.

F01.9 Сосудистая деменция неуточненная.

Патофизиология данной патологии ясна из названия – страдают кровеносные сосуды. Обычно практические врачи концентрируют свое внимание на артериях, но поражение вен и капилляров также вносит свой вклад в развитие деменции. Гибель нервных клеток наступает не только от недостатка кислорода и питательных веществ, но и от накопления продуктов обмена. Часто эти два процесса развиваются параллельно.

Любое явление можно рассматривать в категориях времени, места, масштаба и т.д. Деменция не является исключением. Например, если инсульт произошел в месте, не отвечающем за какую-либо когнитивную функцию, у данного пациента не наступает деменция. Если постепенно происходят бессимптомные инсульты, то и деменция развивается постепенно.

При рассмотрении патофизиологии сосудистой деменции, как, впрочем, и любой другой патологии, необходимо учитывать организацию строения тела человека. Иерархически от простого к сложному она выглядит следующим образом: атомы, молекулы, клетки, межклеточное ве-

щество, ткани, органы, системы органов, целостный организм человека. Более высокие ступени обладают большей дифференциацией. В то же время некоторые органы выполняют несколько функций и относятся сразу к нескольким системам: так, вилочковая железа служит функциональным звеном как иммунной, так и эндокринной системы, поджелудочная железа – эндокринной и пищеварительной, мужская уретра – мочевыделительной и репродуктивной и др. Патологический процесс затрагивает в той или иной степени все уровни иерархии, изолированного поражения какой-то определенной структуры не бывает. Степень и характер вовлечения структур определяют особенности протекания болезни, в том числе и деменции. Например, при болезни Фабри, сахарном диабете помимо цепочки «нервная клетка – периферические нервы – нервная система» поражаются клетки, ткани, органы других систем, что приводит к дополнительным составляющим в состоянии пациента [7].

Рассмотрение механизмов патологии может происходить на разных уровнях иерархии. Чем ниже этот уровень, тем сложнее его исследование. Увидеть повреждение миелиновой оболочки проще, чем изменение строения бензольного кольца.

За миллионы лет эволюции на человека воздействовало множество различных стрессоров. Были выработаны стандартные механизмы реагирования.

К типовым патологическим процессам относятся расстройства кровообращения, нарушения обмена веществ в тканях, некроз, воспаление, атрофия, гипертрофия, опухоли. Здесь также выстраивается иерархия, внутри каждого типа имеются подтипы. Например, расстройства кровообращения включают гиперемии артериальную (местную и общую) и венозную (местную и общую), стаз, ишемию, кровотечение, инфаркт, тромбоз, эмболию. Далее подразделяются и подтипы, например, различаются следующие виды местной ишемии: ангиоспастическая, обтурационная, компрессионная.

Один тип патологического процесса может запустить другой. Например, расстройства кровообращения и нарушения обмена веществ в тканях при сахарном диабете могут привести к гибели нейронов. В свою очередь, в каждом типе один из его подтипов может вызвать другой, например, тромбоз вызывает эмболию, затем ишемию и инфаркт. Если при инфаркте повреждена область, отвечающая за когнитивную функцию, это проявится клинически.

Механизм деменции как таковой складывается из общих, независимых от природы повреждения компонентов, и частных, привносимых конкрет-

ной нозологией. При этом один симптом, выявляемый при рутинном неврологическом осмотре, например, ухудшение памяти, может быть вызван различными причинами.

Практический врач, поставив диагноз сахарного диабета пациенту с деменцией и проводя патогенетическое лечение основного заболевания с помощью инсулина, нейтрализует пусковой механизм, частную составляющую. Кроме того, он может выполнять воздействие на общие патофизиологические механизмы, например, назначая витамины. При таком подходе учитывается системный характер процесса, и лечение не ограничивается воздействием только на одну составляющую.

Следовательно, при лечении необходимо учитывать типы патологических процессов, их стадии, вовлечение тех или иных систем организма, конкретную нозологию.

Сосудистая деменция может быть вызвана различными причинами и существовать при различных болезнях. Именно поэтому не совсем корректно выделять ее как отдельную нозологическую единицу. По всей видимости, правильно было бы рассматривать ее лишь как составляющую общего патологического процесса.

Сосудистые нарушения наблюдаются при многих нозологических единицах, например, болезни Альцгеймера, гипертонической болезни, нейросифилисе [1], болезни Фабри [6] и др.

Внемозговая патология может запускать каскад неврологических нарушений, приводящих к деменции. В то же время устранение первопричины может запустить цепочку восстановления. Например, при синдроме слабости синусового узла происходит снижение сердечного выброса или частоты сердечных сокращений, что приводит не только к нарушению кровоснабжения внутренних органов, но и к гипоксии тканей и главным образом мозга [8]. Имплантация электрокардиостимулятора и восстановление регулярного сердечного ритма в отдаленном послеоперационном периоде (3–6 месяцев) способствуют восстановлению мозгового кровотока и, следовательно, улучшению когнитивных функций [2, 3].

Врачу не следует ограничиваться узкими рамками своей специальности, необходимо привлекать коллег из других областей медицины.

Несмотря на то что сосудистая деменция представляет собой потенциально тяжелое состояние, его своевременная диагностика является лучшим лекарством. Взаимодействие пациентов с врачом и членами семьи позволяет выявить заболевание и управлять его течением.

## Заключение

Пожилые пациенты с когнитивными расстройствами составляют большой процент больных на приеме у врача любой специальности. Диагностика и комплексное ведение данных пациентов требуют мультидисциплинарного подхода. Повышение осведомленности о данном виде патологии может способствовать ранней диагностике и лечению, тем самым помогая избежать прогрессирования болезни. Не вызывает сомнения, что по мере получения новых знаний в области медицины критерии диагностики, классификации и алгоритмы лечения больных с когнитивными расстройствами будут подвергаться дальнейшей коррекции.

## Литература

1. Елисеев Ю.В., Котов С.В., Котов А.С. Спинальная сухотка // Клиническая геронтология. 2014. Т. 20, № 7–8. С. 32–34.
2. Казакова Е.К., Котов А.С. Когнитивные расстройства у пациентов с нарушением ритма сердца // Клиническая геронтология. 2013. № 11–12. С. 10–13.
3. Казакова Е.К., Котов А.С., Мартаков М.А. Влияние имплантации электрокардиостимулятора на когнитивные функции в отдаленном послеоперационном периоде. Клиническая геронтология. 2014. Т. 20, № 7–8. С. 3–5.
4. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Мухина Е.В. Сосудистая деменция // Медицинский совет. 2016. № 5. С. 39–41. doi: 10.21518/2079-701X-2016-05-39-41.
5. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Семенова Е.И. Болезнь Альцгеймера: от теории к практике // Медицинский совет. 2015. № 18. С. 41–45.
6. Фирсов К.В., Котов А.С. Болезнь Фабри: основные органы-мишени у взрослых // Клиническая нефрология. 2018. № 1. С. 51–61.
7. Фирсов К.В., Котов А.С. Неврологические проявления при болезни Фабри // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 9. С. 98–105. doi: 10.17116/jnevro.20161169198-105.
8. Шульман В.А., Егоров Д.Ф., Матюшин Г.В., Выговский А.Б. Синдром слабости синусового узла. СПб.; Красноярск, 1995.
9. Basu S. Over 46 Million People Now Have Dementia Worldwide [Internet] // Time. Aug 25, 2015. URL: <https://time.com/4009643/46-million-dementia-alzheimers/> (accessed: 07.02.2020).
10. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano M.J., Román G.C.; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of Central Spain // J. Neurol. Sci. 2008. Vol. 264(1–2). P. 63–72. doi: 10.1016/j.jns.2007.07.021.
11. Chun W, Johnson G.V. The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death // Front. Biosci. 2007. Vol. 12. P. 733–756. doi: 10.2741/2097.
12. Dubois B, Feldman H.H., Jacova C., Dekosky S.T., Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M., Salloway S, Stern Y, Visser P.J., Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6(8). P. 734–746. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.

13. Goedert M., Spillantini M.G., Crowther R.A. Tau proteins and neurofibrillary degeneration // *Brain Pathol.* 1991. Vol. 1(4). P. 279–286. doi: 10.1111/j.1750-3639.1991.tb00671.x.
14. Holmes C., Boche D., Wilkinson D., Yadegarfar G., Hopkins V., Bayer A., Jones R.W., Bullock R., Love S., Neal J.W., Zotova E., Nicoll J.A. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372(9634). P. 216–223. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61075-2.
15. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr, Kawas C.H., Klunk W.E., Koroshetz W.J., Manly J.J., Mayeux R., Mohs R.C., Morris J.C., Rossor M.N., Scheltens P., Carrillo M.C., Thies B., Weintraub S., Phelps C.H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. Vol. 7(3). P. 263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
16. Mudher A., Lovestone S. Alzheimer's disease – do taoists and baptists finally shake hands? // *Trends Neurosci.* 2002. Vol. 25(1). P. 22–26. doi: 10.1016/s0166-2236(00)02031-2.
17. Schmitz C., Rutten B.P., Pielen A., Schäfer S., Wirths O., Tremp G., Czech C., Blanchard V., Multhaup G., Rezaie P., Korr H., Steinbusch H.W., Pradier L., Bayer T.A. Hippocampal neuron loss exceeds amyloid plaque load in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 164(4). P. 1495–1502. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63235-X.
18. Shen Z.X. Brain cholinesterases: II. The molecular and cellular basis of Alzheimer's disease // *Med. Hypotheses.* 2004. Vol. 63(2). P. 308–321. doi: 10.1016/j.mehy.2004.02.031.
19. Wenk G.L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease // *J. Clin. Psychiatry.* 2003. Vol. 64, Suppl. 9. P. 7–10.

## Контрольные вопросы

Данные вопросы сформулированы не по западному образцу «угадай-ки» одного правильного ответа из нескольких вариантов, а в соответствии с традициями русской научной школы, когда обучаемый должен на основе усвоенной информации путем умозаключений прийти к выводам о том, о чем даже не говорилось в лекции. Цель вопросов – не штудирование методички, а призыв к дальнейшему изучению описанной патологии.

1. Какие когнитивные функции будут страдать в первую очередь при распаде личности, а какие – долгое время оставаться сохранными?
2. Утрату каких когнитивных функций будет вначале замечать пациент, а каких – окружающие?
3. Утрату каких когнитивных функций легче всего будет выявить врачу?
4. На что необходимо обращать внимание врачу при подозрении на симуляцию или аггравацию утраты когнитивных функций?
5. Какие рекомендации по поведению врачу необходимо давать пациенту и его родственникам?
6. Какую домашнюю аптечку и средства ухода необходимо иметь при наличии в доме пациента с когнитивными расстройствами?
7. Какие занятия необходимо проводить с пациентом, имеющим когнитивные расстройства?

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

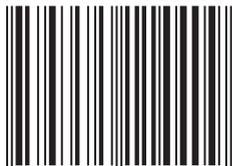
Фирсов Константин Владимирович  
Котов Алексей Сергеевич

# Когнитивные нарушения в пожилом возрасте

*Учебно-методическое пособие*

Редактор: Л.Ю. Заранкина  
Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-440-9



9 785985 114409 >

---

Подписано в печать 11.02.2020. Усл. печ. л. 1,4. Авт. л. 1,2. Тираж 200 экз. Заказ № 03/20.

Отпечатано в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация





**МОНИКИ**  
1775

ISBN 978-5-98511-440-9



9 785985 114409 >