

Ошибки в ведении пациентов с болезнью Альцгеймера: анализ проблем и пути их решения

Емелин А.Ю., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Согласно эпидемиологическим данным, болезнь Альцгеймера (БА) — самая частая причина приобретенных когнитивных нарушений (КН). Вместе с тем в России, по статистическим данным, преобладают сосудистые КН и сосудистая деменция, что обусловлено главным образом несовершенством диагностики, когда любое патологическое состояние, связанное с церебральной дисфункцией у пациента, имеющего сосудистые факторы риска, трактуется как «дисциркуляторная энцефалопатия» или «хроническая ишемия мозга». Однако это могут быть астеноневротический синдром, мигрень, вестибулярная дисфункция и ряд нейродегенеративных заболеваний, самым частым из которых, безусловно, является БА. К тому же лечению заболеваний, ассоциированных с возрастом, за исключением острой сосудистой патологии, уделяется явно недостаточно внимания. Все это приводит к отсутствию единой методологии ведения таких пациентов, невозможности получения ими адекватной первичной врачебной помощи, низкой выявляемости КН, назначению лекарственных средств без соответствующих показаний, отказу от психологических методов коррекции. В обзоре освещены основные проблемы ведения пациентов с БА и возможные пути их решения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; когнитивно-поведенческая терапия; мемантин; психологические методы лечения.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ, Литвиненко ИВ, Лобзин ВЮ. Ошибки в ведении пациентов с болезнью Альцгеймера: анализ проблем и пути их решения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):141–146.

Errors in the management of patients with Alzheimer's disease: analysis of problems and ways of their solution

Emelin A.Yu., Litvinenko I.V., Lobzin V.Yu.

*S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044*

Epidemiological data show that Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of acquired cognitive impairment (CI). At the same time, according to statistics, vascular CI and vascular dementia predominate in Russia, which is mainly due to imperfect diagnosis, when any pathological condition associated with cerebral dysfunction in a patient with vascular risk factors is interpreted as discirculatory encephalopathy or chronic brain ischemia. However, this can be asthenoneurotic syndrome, migraine, vestibular dysfunction, and a number of neurodegenerative diseases, the most common condition of which is certainly AD. What is more, the treatment of age-related diseases, with the exception of acute vascular disease, is receiving manifestly inadequate attention. All this leads to the lack of a unified methodology for the management of these patients, to the impossibility to have adequate primary medical care, to the low detection rate of CI, to the prescription of drugs without appropriate indications, and to the denial of psychological correction methods.

The review highlights the challenges facing the management of patients with AD and the possible ways of their solution.

Keywords: Alzheimer's disease; vascular dementia; cognitive behavioral therapy; memantine; psychological treatments.

Contact: Andrei Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYu, Litvinenko IV, Lobzin VYu. Errors in the management of patients with Alzheimer's disease: analysis of problems and ways of their solution. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):141–146.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-141-146

Нарушения памяти и других когнитивных функций — сложная медико-социальная проблема, обусловленная неуклонным увеличением числа пациентов с когнитивными нарушениями (КН) и все возрастающими в связи с этим экономическими потерями общества. На сегодняшний день убедительно доказано, что болезнь Альцгеймера (БА) является самой распространенной причиной деменции. Вместе с тем отношение к такому диагнозу как в обществе в целом, так и в медицинской среде неоднозначно. К сожалению, многие специалисты в нашей стране, в том числе неврологи и психиатры, убеждены в превалировании сосудистой деменции над БА и соответственно диагностируют ее существ-

венно чаще. Появившиеся в последнее время методы ранней нозологической диагностики, образовательные программы, широкая информационная кампания, безусловно, изменили ситуацию с выявлением, диагностикой и лечением КН, однако эти изменения происходят не так быстро. Пока же самая распространенная причина приобретенного слабоумия остается вне поля статистического учета и, соответственно, вне внимания государства и общества.

Очевидна необходимость создания системы «кабинетов памяти» на уровне первичного амбулаторного звена. По расчетам специалистов, число больных с нарушениями памяти и других когнитивных функций в России превышает

1,8 млн человек, а 25% лиц старше 65 лет имеют КН разной степени выраженности [1]. Однако все эти пациенты фактически остаются без помощи, потому что официально они могут получить ее только при выраженной стадии деменции, когда возможности терапии уже весьма ограничены.

Существенный вопрос — позднее обращение пациентов к неврологу и тем более к психиатру. Сегодня общество слишком толерантно к проблемам нарушений памяти и других когнитивных функций. Причем это относится не только к пациентам и их родственникам, но и к врачам. В обществе преобладает мнение об облигатной связи деменции с возрастом, а в медицинской среде — «терапевтический» нигилизм в отношении таких больных.

Еще один важный вопрос: к какому специалисту должен попасть пациент с подозрением на БА? Такие пациенты могут обращаться к врачам разных специальностей — неврологам, участковым терапевтам, врачам общей практики, гериатрам, психиатрам, но чаще всего они приходят на прием к неврологу. В настоящее время помощь таким больным выходит за пределы компетенции ряда специалистов, при этом осмотр и ведение пациентов с деменцией требуют специальных знаний и большего времени, чем отведено на обычный прием невролога или врача первичного звена. Для диагностики деменции необходима эффективная координация действий между службами первичной и специализированной медицинской помощи, в том числе между врачами-терапевтами, гериатрами, неврологами, психиатрами, диагностическими службами.

Диагностика

К основным проблемам, возникающим при первичном выявлении и дифференциальной диагностике КН, относятся:

- поздняя диагностика КН;
- низкая настороженность медицинского персонала в отношении возможного наличия КН;
- недостаточное использование скрининговых и дополнительных нейропсихологических методик;
- отсутствие единого алгоритма дифференциальной диагностики;
- гипердиагностика цереброваскулярной патологии как основной причины развития КН;
- недостаточная чувствительность и специфичность маркеров нозологической принадлежности КН.

Некоторые из этих проблем носят объективный характер, но ряд из них абсолютно преодолимы.

Поздняя диагностика БА и других форм деменции часто объясняется нехваткой времени у врача амбулаторного звена, отсутствием специальных знаний о развитии заболевания, неумением использовать нейропсихологические инструменты диагностики, неправильной интерпретацией данных нейровизуализации. Нередко врач полагает, что «нейропсихологическое исследование требует длительного времени и трудозатрат». Однако речь не идет об использовании в клинической практике трудоемких нейропсихологических методик (например, шкалы Маттиса или ADAS-Cog). С помощью набора простых тестов за 15–20 мин можно получить достаточно полное представление о больном. Выбор методик определяется предполагаемой этиологией КН, навыками и оснащенностью исследователя. При этом не должно быть механической абсолютизации полу-

ченных результатов нейропсихологического тестирования. Суммарный балл краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) не всегда точно позволяет определить наличие и выраженность КН при различных заболеваниях, хотя и является общепринятым диагностическим методом. Помимо характера и выраженности КН, важно оценить степень их влияния на повседневное функционирование пациента, включая способность к самообслуживанию, ведение домашнего хозяйства, пользование предметами быта, профессиональную деятельность, социальное взаимодействие. Чтобы получить объективное представление о выраженности КН и функциональных нарушений у пациента, необходим опрос сопровождающего лица или родственника, который много времени проводит с больным.

Проблема гипердиагностики сосудистой деменции может быть связана с отсутствием единого методологического междисциплинарного подхода к установлению нозологической принадлежности КН. Наличие сосудистых факторов риска в сочетании с КН почти всегда трактуется как сосудистая деменция. Вместе с тем во многих случаях имеется именно нейродегенеративный процесс. Нередки клинические ситуации, когда у больного после инсульта развиваются КН, которые на самом деле с инсультом не связаны. Наличие БА до наступления острого сосудистого события в таких случаях, естественно, остается незамеченным. И только опытный специалист при обследовании больного с КН способен верифицировать первичный мнестический дефицит, характерный для БА. Дальнейшее уточнение анамнеза в ряде случаев помогает подтвердить существование таких расстройств и до инсульта.

Согласно ныне действующим архаичным критериям диагностики БА NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) 1984 г., установление этого диагноза предусматривает обязательное наличие деменции. Поэтому невролог, который наблюдает такого пациента и не сомневается в диагнозе БА, для подтверждения деменции вынужден направлять пациента к психиатру, хотя в МКБ-10 БА находится в неврологической рубрике (код G30). Врач-психиатр может кодировать такие изменения у пациента как «деменцию при болезни Альцгеймера», «деменцию неуточненную» или «деменцию сосудистую». Но на практике часто устанавливается диагноз: «органическое заболевание головного мозга в виде психоорганического синдрома». По сути, этот диагноз может маскировать самые разнообразные нозологические формы, приводящие к развитию КН. Более того, само определение «психоорганический синдром» также не может удовлетворять клинициста, так как непонятно, какое психическое расстройство преобладает, каков паттерн КН. В результате возникает своеобразная диагностическая коллизия, из-за которой истинная частота БА, сосудистой деменции и других нейродегенеративных заболеваний остается неопределенной.

Существует и другая проблема: при наличии актуальной цереброваскулярной патологии КН часто остаются в тени других очаговых симптомов и синдромов, не оценивается их вклад в нарушение адаптации пациентов. Поэтому, как правило, такие пациенты выходят от невролога с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия III стадии», в

лучшем случае — с указанием на наличие и выраженность КН. На консультацию к психиатру пациентов направляют только при возникновении отчетливых аффективных и поведенческих нарушений.

Обязательным условием дифференциальной диагностики у пациентов с КН является хотя бы однократное проведение нейровизуализации (предпочтительно магнитно-резонансной томографии, МРТ). Вместе с тем очень часто полученные данные в отсутствие дальнейших клиническо-инструментальных сопоставлений приводят к неправильным выводам. Некорректная трактовка нейровизуализационных изображений нередко способствует переоценке выявленных изменений, традиционно связываемых с цереброваскулярной патологией. Данная проблема типична для нашей страны. Нередко анализ МРТ-изменений ограничивается описанием «сосудистых» очагов и признаков расширения субарахноидальных пространств, при этом делается заключение о наличии «дисциркуляторной энцефалопатии», «ангиоэнцефалопатии», а затем — о причинной связи КН с цереброваскулярным заболеванием. При этом упускаются наиболее характерные для БА особенности структурных изменений головного мозга — относительная селективность церебральной атрофии, преимущественно за счет височных отделов мозга. Представляется целесообразным и необходимым внесение в протокол описания результатов нейровизуализации количественной оценки выявленных атрофических и сосудистых изменений с применением стандартных нейровизуализационных шкал (FAZEKAS, MTA, Koedam, GCA) [2].

К сожалению, пока отсутствует возможность для широкого использования в повседневной клинической практике биомаркеров амилоидоза и нейродегенерации. В этих условиях наиболее оправдан комплексный подход к выявлению и дифференциальной диагностике КН, включающий общий осмотр с обязательной оценкой неврологических симптомов, нейропсихологическое тестирование, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы структурной и функциональной нейровизуализации. Таким образом, важнейшей задачей является не просто диагностика КН, а их максимально ранняя диагностика, установление нозологической принадлежности и начало терапии (по возможности дифференцированной) [3, 4].

Лечение

Причины, осложняющие выбор стратегии и тактики профилактики и лечения КН, можно сформулировать следующим образом:

- отсутствие программы и плана профилактики КН;
- «неверие» в возможности современных медикаментозных препаратов;
- позднее начало терапии;
- неадекватный выбор препаратов и назначение субтерапевтических доз;
- отсутствие единого стандарта (клинических рекомендаций) лечения различных этиологических вариантов и стадий КН;
- «узкий» профиль показаний для использования базисных противодementных препаратов;
- полипрагмазия;
- отсутствие надежных маркеров эффективности терапии;

- низкая приверженность лечению;
- недостаточное применение немедикаментозных методов.

Наблюдается своеобразный диагностико-лечебный парадокс: при возможности успешной ранней диагностики БА (что, казалось бы, должно повысить эффективность лечебных мероприятий) нет ни одного лекарственного средства для лечения додементных стадий заболевания, отвечающего современным требованиям доказательной медицины [5].

Казалось бы, назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ), эффективных при легких стадиях БА, на более ранних этапах болезни также должно давать позитивный результат, однако данные проведенных исследований этого не подтвердили. Эффективность донепезила и витамина Е у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) оценивали в 3-летнем исследовании. Обнаружено, что значимое снижение риска развития БА по сравнению с плацебо отмечено только в течение первого года терапии донепезилом (соответственно 6 и 15%), а через 3 года частота конверсии в БА в группах не различалась (25 и 28%) [6]. Также не получено статистических различий в частоте перехода УКН в БА при назначении галантамина. В исследованиях Gal—Int—18 и Gal—Int—11 развитие БА по сравнению с группой плацебо наблюдалось соответственно в 17 и 21% и 13 и 18% случаев. Исследование InDDEx было посвящено эффективности и безопасности ривастигмина у пациентов с УКН. У пациентов, получавших ривастигмин, через 48 мес БА диагностирована в 17,3% случаев, а в группе плацебо — в 21,4% [7].

Таким образом, сегодня нет общепринятых рекомендаций для назначения ингибиторов АХЭ на этапе УКН. Возможно, требуются дополнительные исследования с включением более однородных групп пациентов, имеющих амнестический тип КН, клинические, лабораторные и инструментальные маркеры холинергического дефицита.

Основные принципы курации пациентов с признаками додементных КН, не вызывающие сомнения и подтвержденные соответствующими клиническими исследованиями: своевременное выявление и коррекция модифицируемых факторов риска БА; разработка программы профилактических общеоздоровительных мероприятий; учет и коррекция сопутствующей терапии; когнитивный тренинг и психологическая поддержка.

Важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, которые должны проводиться у всех лиц пожилого возраста, особенно при наличии высокого риска развития деменции различного генеза (так называемый «головной мозг с риском развития деменции»). Они включают активную интеллектуальную и физическую деятельность, правильное питание, отказ от курения, причем наиболее эффективен комплексный подход [8–11]. Показано, что регулярные занятия фитнесом существенно замедляют прогрессирование УКН до стадии деменции, а у здоровых лиц молодого возраста, регулярно посещающих фитнес-центр, риск развития деменции ниже в 9 раз (!): относительный риск — 0,12; 95% доверительный интервал — 0,03–0,54 [12].

При ведении пациента с додементными КН необходимо проанализировать влияние препаратов, которые он принимает по поводу сопутствующих заболеваний. К лекарственным средствам, которые могут вызвать ухудшение когнитивных функций, относятся: холинолитики, трицикли-

ческие антидепрессанты, нейролептики, барбитураты, препараты бензодиазепинового ряда, антигистаминные препараты и др. [13, 14].

Первичная профилактика предусматривает выявление и контроль факторов риска с целью предотвращения развития и прогрессирования КН. Лучшую доказательную базу имеют мероприятия, направленные на коррекцию артериальной гипертензии, сахарного диабета, мерцательной аритмии, патологии сердца [15–18].

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — одно из наиболее эффективных психологических направлений ведения пациентов с БА. КПТ направлена на изменение представлений пациента о заболевании, а также его поведения, поэтому оптимальна на ранних стадиях БА (при УКН и легкой деменции) при сохранной критике пациента. Целесообразно разъяснять пациенту и его близким, что заболевание в определенной мере поддается лечению при условии приверженности терапии. Современные исследования показывают, что хорошим средством профилактики прогрессирования слабоумия являются заучивание стихов и изучение иностранных языков.

Особо выделяют упражнения по технике осознанности (майндфулнесс). Упражнения повышают активность пациентов, переключают фокус внимания с физических ощущений и эмоциональных переживаний на действия, учат контролировать свои психологические и физиологические реакции, которые возникают в ответ на стрессовые ситуации (в частности, на невозможность что-либо вспомнить). Благодаря практике осознанности пациент обучается фокусировать внимание на текущем моменте, не отвлекаясь на тревожные мысли [19].

Терапия воспоминаниями (*англ.* *reminescence therapy*) позволяет поддерживать пациента с легкой деменцией с помощью положительных эмоций, связанных с пережитыми в прошлом событиями. Больные обсуждают события из прошлого в группе либо наедине с психотерапевтом с использованием фотографий, музыкальных и видеозаписей, предметов домашнего обихода [20].

Нейродегенеративный процесс при БА не имеет обратного развития, и, рано или поздно, у всех пациентов когнитивный дефицит достигает стадии деменции, что обязательно, согласно действующим рекомендациям и стандартам, потребует медикаментозной поддержки. Однако такое лечение проводится далеко не во всех случаях, что может быть связано с неверием пациентов, их родственников и врачей в эффективность препаратов для лечения деменции.

В многочисленных клинических исследованиях показано улучшение качества жизни пациентов под влиянием противодementных препаратов [21]. Сегодня во все стандарты и клинические рекомендации в мире в качестве средств базисной терапии деменции включены препараты, обеспечивающие стабилизацию/замедление снижения когнитивных функций: ингибиторы АХЭ (донепезил, ривастигмин и галантамин) и ингибитор глутаматных NMDA-рецепторов — мемантин. Схемы титрации и терапевтические дозы этих лекарственных средств известны и должны строго соблюдаться.

В России для лечения КН, в том числе альцгеймеровского типа, традиционно широко используются лекарственные средства с заявленной «прокогнитивной» эффективностью, к которым можно отнести различные «сосуди-

стые», ноотропные, нейропротективные, нейротрофические препараты, витамины, биодобавки, гомеопатические средства, хотя в большинстве работ показания к их назначению носят преимущественно рекомендательный характер [22]. Особо стоит отметить увлечение назначением так называемых вазоактивных препаратов. Одним из основных предрасполагающих к этому факторов является гипердиагностика сосудистых КН. Среди других причин можно отметить сложившийся стереотип медикаментозных схем, доступность большинства средств, наличие их в стандарте оказания помощи [23]. Действительно, практически все «сосудистые» препараты прошли оценку эффективности и безопасности при деменции альцгеймеровского типа, однако полученные результаты и их метаанализ не позволили сделать однозначный вывод о целесообразности их использования у данной группы пациентов [24–27].

В последние годы стали появляться публикации о высоком потенциале длительного приема препаратов, в частности ницерголина [28]. С учетом развивающейся концепции смешанной деменции, значения влияния нарушений перфузии в дебюте и прогрессировании КН при нейродегенеративных процессах, возможно, произойдет обновление существующих представлений о месте «сосудистых» препаратов, однако сегодня они в лучшем случае могут рассматриваться как средства дополнительной, но не базисной терапии. Использование их в качестве монотерапии является ошибкой, так как упускается время для реализации терапевтического потенциала базисных противодementных препаратов, назначаемых, как показывает опыт, с большой задержкой [29]. Кроме того, привычные 2–3-месячные курсы «сосудистой» терапии не имеют патогенетического обоснования, нет однозначного представления о том, как долго нужно принимать такие препараты. По логике — постоянно, ведь нейродегенерация не исчезнет. Тогда насколько это безопасно?

Негативную роль играет низкая приверженность терапии. Известно, что менее 12% пациентов, которым назначаются препараты для лечения БА, продолжают лечение более года или получают субтерапевтические дозы [30]. В некоторых случаях это обусловлено проблемами переносимости в первую очередь ингибиторов АХЭ, особенно при наличии сопутствующей патологии.

Достаточно безопасным препаратом с доказанной эффективностью в лечении БА является неконкурентный модулятор NMDA-рецепторов акаринол мемантин, роль которого в воздействии на различные звенья патологического процесса убедительно показана во многих исследованиях. Один из последних метаанализов 9 рандомизированных исследований подтвердил его высокую клиническую эффективность [31]. Акаринол мемантин характеризуется возможностью не только замедлять прогрессирование БА, но и корректировать поведенческие и аффективные нарушения при БА, улучшать сон, повышать повседневную активность и степень бытовой независимости больных, снижать потребность в постороннем уходе и более длительно сохранять пациента в привычной бытовой обстановке. В рандомизированных клинических испытаниях показано, что акаринол мемантин оказывает значимое влияние на дизрегуляторные нарушения. Вторично улучшаются память, зрительно-пространственные и речевые функции. Акаринол мемантин — препарат первого выбора при умеренной и тяжелой демен-

ции, но при необходимости может использоваться и на стадии легкой деменции в качестве монотерапии, однако только при наличии определенных показаний (быстрое прогрессирование, толерантность к АХЭ).

При прогрессировании деменции на фоне терапии ингибиторами АХЭ или акатинолом мемантином показано их комбинированное назначение, однако часто врачи, опасаясь потенцирования нежелательных явлений, используют при комбинации этих препаратов субтерапевтические дозы, что также ошибочно [32].

Появление аффективных и поведенческих расстройств на разных стадиях БА значительно инвалидизирует пациентов, снижает их бытовую и социальную активность, затрудняет курацию, что ухудшает качество жизни больных и ухаживающих лиц [33]. Коррекция этих расстройств имеет большое значение. Прежде чем начинать симптоматическое лечение, необходимо оценить причины возникновения аффективной и поведенческой симптоматики, так как зачастую она может быть обусловлена декомпенсацией хронической соматической патологии, острыми инфекционными заболеваниями и др. Следует также проанализировать и при необходимости изменить дозу препаратов базисной терапии (ингибиторов АХЭ и мемантина) или использовать комбинированную терапию. Коррекция психических нарушений должна проводиться строго по показаниям после консультации психиатра [13].

Для лечения аффективных нарушений применяются антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Категорически запрещается использовать трициклические антидепрессанты из-за дополнительного холинолитического действия. При назначении серотонинергических антидепрессантов следует ориентироваться на

синдромальную типологию депрессий, учитывая эффекты антидепрессантов (стимуляторы или седативные), и по возможности использовать препараты сбалансированного действия. Выраженная тревога может потребовать назначения бензодиазепиновых производных, но курс такой терапии не должен быть длительным. При появлении психотической симптоматики применяют атипичные нейролептики. Общими принципами назначения психотропных препаратов должны быть: использование строго по показаниям; титрация; дозы ниже стандартных; особенно у пожилых пациентов; непродолжительные курсы терапии. При нарушениях сна можно назначить препараты мелатонина, короткие курсы снотворных препаратов.

Коррекция аффективных нарушений тревожного спектра проводится с помощью методик психологического воздействия, в том числе симуляции присутствия, основанной на теории привязанности, предполагающей проигрывание аудиозаписей с голосами ближайших родственников, применяются также арт-терапия, музыкотерапия, общение с животными.

Таким образом, ведение пациентов с КН требует взаимодействия различных специалистов и социальных работников. Необходим индивидуальный подход к разработке стратегии и плана лечения в каждом случае с учетом факторов развития, патогенеза, клинических особенностей и течения КН со своевременной коррекцией проводимой терапии, обязательным информированием пациентов и их близких о возможностях терапии, значимости социальной и психологической поддержки. Такой комплексный подход, ориентированный на доказанные средства профилактики и лечения БА, позволит минимизировать ошибки и повысить эффективность проводимых мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад ВОЗ. Деменция: приоритет общественного здравоохранения. 2013; www.who.int.
2. Литвиненко ИВ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Колмакова КА. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):18-25. [Litvinenko IV, Emelin AYU, Lobzin VYu, Kolmakova KA. Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):18-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25
3. Лобзин ВЮ. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11):72-9. [Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(11):72-9. (In Russ.)].
4. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Комплексная дифференциальная диагностика когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(6-2):33-9. [Emelin AYU, Lobzin VYu. Complex differential diagnosis of cognitive disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6-2):33-9. (In Russ.)].
5. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16; 90(3):126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
6. Petersen R, Thomas R, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2379-88. Epub 2005 Apr 13.
7. Feldman H, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):501-12.
8. Abbott RD, White RD, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12):1447-53.
9. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006 Jun;59(6):877-9.
10. Kramer A, Bherer L, Colcombe S, et al. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Sep;59(9):M940-57.
11. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013 Nov;9(6):657-65. doi: 10.1016/j.jalz.2012.09.012. Epub 2013 Jan 17.
12. Hördler H, Johansson L, Guo X, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 2018 Apr 10;90(15):e1298-e1305. doi: 10.1212/WNL.0000000000005290. Epub 2018 Mar 14.
13. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Воробьев СВ, редакторы. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Emelin AYU, Lobzin VYu, Vorob'ev SV, editors. *Kognitivnye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachei* [Cognitive impairment: a guide for doctors]. Moscow; 2019. 416 p.]
14. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Когнитивные и эмоциональные нарушения в среднем возрасте: вопросы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2015;(10):22-7. [Antonenko LM, Parfenov VA. Cognitive and

- emotional disorders in middle age: diagnosis and treatment. *Meditsinskii sovet*. 2015;(10): 22-7. (In Russ.).
15. Chapman N, Huxley R, Anderson C, et al. Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on the Risk of Recurrent Stroke According to Stroke Subtype and Medical History. The PROGRESS Trial. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):116-21. Epub 2003 Dec 11.
 16. Etgen T, Sander D, Bickel H. Mild Cognitive Impairment and Dementia. The Importance of Modifiable Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Nov;108(44):743-50. doi: 10.3238/arztebl.2011.0743. Epub 2011 Nov 4.
 17. Forette F, Seux ML, Staessen J, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 Oct 24; 352(9137):1347-51.
 18. Loef M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jul;16(7):626-30.
 19. Larouche E, Hudon C, Goulet S. Mindfulness mechanisms and psychological effects for aMCI patients: A comparison with psychoeducation. *Complement Ther Clin Pract*. 2019 Feb;34:93-104. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.11.008. Epub 2018 Nov 12.
 20. Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, et al. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 1;3:CD001120. doi: 10.1002/14651858.CD001120.pub3.
 21. O'Brien JT, Holmes C, Jones M, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2017 Feb;31(2):147-168. doi: 10.1177/0269881116680924. Epub 2017 Jan 20.
 22. Парфенов ВА. Лечение постинсультных когнитивных нарушений. Применение Омарона. Русский медицинский журнал. Неврология. 2010;18(16):986-90. [Parfenov VA. Treatment of post-stroke cognitive impairment. The use Of Omaron. *Russkii meditsinskii zhurnal*. Nevrologiya. 2010;18(16): 986-90. (In Russ.)].
 23. Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 г. №1228н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 20.12.2012 №1228n on approval of the standard of specialized medical care for Alzheimer's disease.]
 24. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533-52.
 25. Smith E, Cieslak A, Barber P, et al. Therapeutic Strategies and Drug Development for Vascular Cognitive Impairment. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 5;6(5). pii: e005568. doi: 10.1161/JAHA.117.005568.
 26. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003159.
 27. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1): CD003119.
 28. Im JJ, Jeong HS, Park JS, et al. Changes in Regional Cerebral Perfusion after Nicergoline Treatment in Early Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Dement Neurocogn Disord*. 2017 Dec; 16(4):104-109. doi: 10.12779/dnd.2017.16.4. 104. Epub 2017 Dec 31.
 29. Голенков АВ, Малышкина ЮН, Сподина ЕА, Ундеров ДА. Ошибки в диагностике и лечении болезни Альцгеймера. Вестник Чувашского университета. 2013;(3):397-401. [Golenkov AV, Malysheva YuN, Spodina EA, Underov DA. Errors in the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2013;(3):397-401. (In Russ.)].
 30. Small G, Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin*. 2007 Nov;23(11):2705-13.
 31. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0123289. doi: 10.1371/journal.pone.0123289. eCollection 2015.
 32. Schmidt R, Hofer E, Bouwman J. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015 Jun;22(6):889-98. doi: 10.1111/ene.12707. Epub 2015 Mar 25.
 33. Литвиненко ИВ, Наумов КМ, Одинак ММ. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(4):35-40. [Litvinenko IV, Naumov KM, Odinak MM. Correction of cognitive and non-cognitive symptoms of cerebrovascular disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114(4):35-40. (In Russ.)].

Поступила 15.09.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Мерц Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.