

Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений

Старчина Ю.А., Захаров В.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

С увеличением продолжительности жизни в популяции увеличивается доля людей с когнитивными нарушениями (КН). В фокусе внимания современной неврологии находятся более легкие формы КН: умеренные, легкие и субъективные КН, более перспективные в отношении успешности терапии и замедления их прогрессирования. Возраст является основным фактором риска развития КН, распространенность которых в общей популяции лиц старше 65 лет достигает 10–15%. Основную роль в развитии КН играют болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания, смешанный сосудисто-нейродегенеративный процесс и другие виды нейродегенеративных заболеваний, причем некоторые патофизиологические процессы являются для них общими. Ведущую роль в лечении додементных стадий КН играет коррекция сосудистых факторов риска. Анализируются возможности применения нимодипина в терапии КН.

Ключевые слова: деменция; недементные когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; легкие когнитивные нарушения; субъективные когнитивные нарушения; профилактика; лечение; нимодипин.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Захаров ВВ. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):119–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124

Severity and treatment of cognitive impairment

Starchina Yu.A., Zakharov V.V.

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

With an increase in life expectancy in the population, the proportion of people with cognitive impairment (CI) increases. Modern neurology focuses on the milder forms of CI: moderate, mild, and subjective CI, which are more promising in terms of successful treatment and slowing down their progression. Age is the leading risk factor for CI, the prevalence of which in the general population of people aged over 65 years reaches 10–15%. The primary role in CI development is played by Alzheimer's disease, cerebrovascular diseases, mixed vascular-neurodegenerative process, and other types of neurodegenerative diseases, and all of them share some pathophysiological mechanisms. Correction of vascular risk factors plays a leading role in the treatment of pre-dementia stages of CI. The possibilities of using nimodipine in the therapy of CI are analyzed.

Keywords: dementia; cognitive impairment without dementia; mild cognitive impairment; near-moderate cognitive decline; subjective cognitive impairment; prevention; treatment; nimodipine.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):119–124. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124

Эпидемиология когнитивных нарушений

Пожилым возрастом является самым сильным фактором риска (ФР) развития когнитивных нарушений (КН). Таким образом, с увеличением продолжительности жизни число людей с деменцией в мире будет неуклонно нарастать. Во всем мире около 47 млн человек живут с деменцией, к 2050 г. их число увеличится почти в три раза и составит приблизительно 131 млн человек [1]. Распространенность умеренных КН (УКН), по данным многочисленных международных исследований, у лиц старше 60 лет варьирует от 12 до 18% [2–4]. Распространенность УКН также увеличивается с возрастом: с 10% в возрасте 70–79 лет до 25% у тех, кому 80–89 лет [5]. Сопутствующая соматическая патология является для пожилых людей с КН скорее правилом, чем исключением [1, 6, 7], и при ряде заболеваний КН могут быть ранним и ведущим клиническим синдромом. Наличие КН затрудняет лечение

соматической патологии, поскольку они способствуют снижению приверженности пациента лечению. В России, по данным эпидемиологического исследования ПРОМЕТЕЙ, проведенного в 2004–2005 гг., распространенность КН среди 3210 амбулаторных неврологических пациентов из 33 городов составила 73%, в том числе субъективные КН (СКН) – 14%, легкие (ЛКН) и умеренные КН (УКН) – 44%, деменция – 25% [8]. В исследовании были проведены наиболее простые скрининговые тесты, чувствительные только к выраженным КН, поэтому распространенность более легких форм КН может быть значительно более высокой.

Деменция

Деменция – синдром выраженного мультифункционального нарушения когнитивных функций, влияющий на память, мышление, поведение, способность выполнять по-

вседневные действия, социальную активность и значительно нарушающий качество жизни как пациента, так и его родственников. Деменция нарушает нормальное функционирование пациента и сопровождается утратой его независимости в повседневной жизни, социальной, профессиональной и бытовой дезадаптацией, необходимостью в постороннем уходе [9]. Основными причинами развития деменции служат болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярная патология, смешанный сосудисто-нейродегенеративный процесс, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция. Деменция связана с высокой финансовой нагрузкой на службы здравоохранения во всем мире: текущие глобальные расходы, связанные с деменцией, оцениваются более чем в 600 млрд долл. США в год [10]. В основе патофизиологии деменции лежат многочисленные патоморфологические процессы, включая нейродегенеративные и сосудистые заболевания [11]. Все патофизиологические варианты деменции имеют общие молекулярные механизмы, лежащие в основе их развития и прогрессирования: гипоксия, окислительный стресс, нейровоспаление, митохондриальная дисфункция, нейродегенерация, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарушение кальциевого гомеостаза [11]. В настоящий момент деменция — это неизлечимое заболевание, для которого доступна лишь симптоматическая фармакотерапия. Клиническая манифестация КН происходит через несколько десятков лет после дебюта патоморфологических изменений в головном мозге, поэтому более перспективно раннее выявление и лечение более легких форм КН (недементных, или додементных, КН), которые при выборе оптимальной терапевтической стратегии могут длительно находиться в стабильном состоянии или даже регрессировать.

Умеренные КН

УКН — полиэтиологический синдром нарушения памяти и/или других когнитивных функций, не приводящий к социальной, бытовой или профессиональной дезадаптации. Сам пациент или его родственники предъявляют жалобы на снижение когнитивных функций, и эти жалобы подтверждаются результатами нейропсихологических тестов, отличающимися от возрастной нормы. При этом УКН не приводят к существенным ограничениям в повседневной деятельности пациента и не ограничивают его независимость, хотя освоение новых сложных интеллектуальных навыков может быть затруднительным или невозможным.

Термин УКН (англ. *mild cognitive impairment*, МСИ) и диагностические критерии были предложены в 1997 г. R. Petersen [12, 13]. Выделяют четыре клинических варианта синдрома УКН: монофункциональный тип, при котором нарушается преимущественно какая-либо одна сфера когнитивной деятельности (амнестический подтип, с преимущественным нарушением памяти, и неамнестический — с нарушением другого когнитивного домена), и полифункциональный тип, при котором вовлекаются сразу несколько когнитивных доменов (с нарушениями памяти и без нарушений памяти) [14–16]. Амнестический монофункциональный вариант предположительно связан с дебютом БА [16], амнестический полифункциональный — с дебютом БА, сосудистой деменции или с депрессией. Неамнестическая форма может быть связана с цереброваскулярными заболеваниями, деменцией с тельцами Леви, болезнью Паркинсона, фронто-темпоральной деменцией, атипичной БА или не иметь конкретной патологи-

ческой основы. Прогрессирование УКН до стадии деменции происходит со скоростью примерно 10–15% в год и 50–70% за 5 лет [15, 16]. ФР более быстрого прогрессирования являются более старший возраст, низкий уровень образования, атрофия гиппокампа и обнаружение отложений амилоида при проведении позитронно-эмиссионной томографии, носительство генотипа АПОЕ4, значительное сосудистое поражение головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, наличие коморбидных заболеваний, семейный анамнез деменции [15, 16]. При коррекции сопутствующих ФР (особенно сердечно-сосудистых заболеваний) течение синдрома УКН может оставаться стабильным в течение многих лет.

Легкие КН

У некоторых пациентов с жалобами на нарушение памяти и концентрации внимания при нейропсихологическом тестировании выявляются отдельные симптомы когнитивного снижения преимущественно нейродинамического характера (снижение скорости реакции, брадифения, трудности концентрации внимания и избыточная отвлекаемость, повышенная чувствительность к интерферирующим воздействиям), которые не формируют пока четко очерченного синдрома УКН. Подобные КН считаются ЛКН, концепция выделения которых была предложена в 2005 г. академиком Н.Н. Яхно [17]. Отдельные когнитивные симптомы могут флюктуировать, не вызывают затруднений в повседневной жизни, в том числе в сложных видах профессиональной и социально-бытовой активности, но вызывают беспокойство со стороны пациента и подтверждаются отклонением отдельных, наиболее чувствительных, нейропсихологических тестов от возрастной нормы [14, 15, 17].

Субъективные КН

СКН, или субъективное снижение познавательных функций, считаются самой ранней стадией КН, при которой, помимо жалоб когнитивного характера, у пациентов не выявляется изменений ни в одном, даже самом чувствительном, нейропсихологическом тесте; тем не менее проблема может быть весьма актуальна для самого пациента, хотя и незаметна для окружающих. О субъективных проблемах с памятью заявляют 43% лиц в возрасте от 65 до 74 лет, в то время как распространенность деменции в этой возрастной группе является низкой — менее 2,5% [18, 19]. СКН могут включать вариации нормальных когнитивных функций, КН при соматической патологии, эмоциональные расстройства (прежде всего, депрессию), последствия психосоциального стресса в повседневной жизни и собственно пациентов в начальной стадии эволюции КН [20]. Тем не менее обнаруживаются ассоциации СКН с био- и нейровизуализационными маркерами БА: атрофией и гипометаболизмом серого вещества [21, 22] и отложением бета-амилоида [23, 24], в отсутствие объективной когнитивной дисфункции или депрессии. Прогрессирование СКН до УКН происходит значительно медленнее, чем УКН до деменции, и наблюдается у 9% до УКН и у 5% пациентов до деменции на протяжении 6 лет [25]. Оставались когнитивно стабильными на протяжении всего периода наблюдения 86% пациентов, что свидетельствует о неврологической «доброкачественности» СКН [25], при этом хронический стресс и симптомы депрессии выявлялись среди этой популяции пациентов в два раза чаще, чем при УКН [26], что требует тщательной дифференциальной диагностики.

Лечение и профилактика

В лечении КН любой степени тяжести доказана важная роль коррекции всех сосудистых ФР, включая антигипертензивную терапию, прием статинов при гиперлипидемии, антитромбоцитарных препаратов после инфаркта миокарда и инсульта, непрямых антикоагулянтов при фибрилляции предсердий, контроль сахара крови при сахарном диабете [27–31]. Из всех ФР наиболее значительный эффект оказывает лечение артериальной гипертензии. Пациентам с КН любой степени тяжести необходима своевременная коррекция нарушений слуха и зрения (консультация сурдолога, подбор слухового аппарата, операции по поводу катаракты и подбор очков), поскольку ограничение сенсорной стимуляции способствует быстрому прогрессированию КН вплоть до деменции [32–35]. Доказано положительное воздействие умеренной физической нагрузки в середине жизни (выполнение упражнений минимум 20 мин три раза в неделю при частоте пульса 80% от максимальной для данного возраста, если нет противопоказаний), сохранение длительной (желательно – пожизненной) интеллектуальной и социальной активности для профилактики развития и прогрессирования КН [31]. Особенно эффективно сочетание интеллектуальной деятельности с физическими нагрузками и социализацией в группе: занятия йогой, медитация, танцы, пение, театральные кружки, занятия хобби и ремеслами [31, 36–38], поскольку социальная изоляция является доказанным ФР развития КН. Освоение компьютера (минимум 1,5 ч в неделю) является одним из самых эффективных направлений интеллектуального стимулирования [31]. Изменение рациона питания в сторону приверженности средиземноморской диете или MIND-диете (комбинация принципов средиземноморской диеты и DASH-диеты для лечения артериальной гипертензии) показано для профилактики развития и прогрессирования КН любой степени тяжести [39].

Для пациентов с начальными стадиями КН важны достаточная продолжительность и хорошее качество сна, так как во время сна происходит консолидация знаний, полученных в течение дня. Нарушения сна (инсомния, апноэ сна, изменения продолжительности, фрагментация сна) являются независимыми предикторами развития КН и возникают задолго до их манифестации [40, 41]. Апноэ сна вызывает гипоксию структур головного мозга, наиболее чувствителен к которой гиппокамп [41].

Особое внимание следует уделять выявлению и лечению эмоциональных нарушений, с учетом их высокой распространенности среди пожилых людей (примерно 15%) и негативного влияния на когнитивные функции. Депрессия является доказанным ФР развития БА и ФР прогрессирования УКН до деменции [42]; кроме того, сама депрессия сопровождается когнитивной дисфункцией, которая регрессирует при успешном лечении эмоциональных расстройств. Данные Фраммингемского исследования свидетельствуют об эпидемиологической ассоциации: риск развития БА и деменции увеличивается на 50% у пациентов, имеющих депрессию в начале исследования [43]. Во время 17-летнего последующего периода наблюдения у 21,6% участников, которые имели депрессию в начале исследования, развилась деменция, по сравнению с 16,6% тех, кто не имел эмоциональных нарушений. В другом исследовании было отмечено, что лишь один эпизод депрессии в анамнезе увеличивал риск развития деменции на 87–92%, тогда два или более эпизода

увеличивали риск почти в два раза (но не влияли на риск развития УКН) [44]. При выборе антидепрессантов следует отдавать предпочтение современным антидепрессантам из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, поскольку трициклические антидепрессанты обладают рядом неблагоприятных побочных эффектов вследствие холинолитических свойств и могут усугублять степень КН.

На степень тяжести и скорость прогрессирования КН могут оказывать влияние соматические и дисметаболические расстройства, поэтому следует проводить коррекцию дефицита гормонов щитовидной железы, витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, витамина D, гипергомоцистеинемии, дисметаболических нарушений при сахарном диабете, почечной и печеночной недостаточности. Обобщенные данные современных исследований свидетельствуют, что примерно 35% риска развития деменции могут быть полностью скорректированы [31].

В настоящий момент предполагается, что наибольший профилактический эффект может быть достигнут путем мультитаргетного воздействия (включая физическую активность, рациональное питание, сосудистые ФР, когнитивный тренинг), как показало рандомизированное контролируемое исследование FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) [31, 45]. Вошедшие в него 1260 участников в возрасте от 60 до 77 лет не имели существенных КН, но обладали несколькими ФР их развития. В группе вмешательства программа была сосредоточена на четырех основных областях: физические упражнения, рекомендации по питанию, когнитивный тренинг и управление метаболическими и сосудистыми ФР на основе Национальных руководящих принципов (регулярные измерения АД, массы тела, индекса массы тела, окружности талии), а также рекомендации по изменению образа жизни. Через 2 года в группе вмешательства было отмечено статистически значимое улучшение на 25% общего когнитивного z-балла (глобального показателя когнитивных функций) по сравнению с контрольной группой. Преимущество было особенно заметно в областях скорости обработки информации и управляющих функций.

Стратегия выбора фармакотерапии КН определяется степенью их тяжести. Основным постулат, которым руководствуются клиницисты при выборе лекарственного препарата для лечения деменции, – пациента с деменцией нельзя вылечить, но процесс ухудшения когнитивных функций можно замедлить [30, 31]. При деменции различной этиологии (БА, сосудистая и смешанная деменция, деменция с тельцами Леви) рекомендован прием только ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин), увеличивающих содержание ацетилхолина в головном мозге, и неконкурентного антагониста N-метил-D-аспартат-(NMDA-) рецепторов мемантина [31]. Особенно хорошо реагируют на прием ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы пациенты с БА, деменцией с тельцами Леви и деменцией при болезни Паркинсона, лечение следует продолжать даже на поздних стадиях заболевания [30, 31]. Мемантин одобрен для лечения умеренной и тяжелой деменции. Считается, что он обладает нейропротекторным действием, предотвращая патологическую гиперактивацию NMDA-рецепторов. Было показано, что его прием малоэффективен при легкой форме БА [46]. Есть некоторые доказательства того, что он может быть эффективен при сосудистой деменции и деменции с тельцами Леви; эффективность при лобно-височной деменции сомнительна [47]. Частая клини-

ческая практика — сочетание приема мемантина и ингибитора холинэстеразы при умеренной и тяжелой БА, хотя убедительных доказательств, подтверждающих дополнительную пользу такой комбинации, не существует [30, 31, 48].

Тем не менее, по данным многочисленных исследований, на этапе недементных КН указанные препараты недостаточно эффективны и их прием не замедляет прогрессирование УКН до деменции [49–52]. Одно из первых исследований, в котором изучалось влияние донепезила и высоких доз витамина Е при амнестическом типе УКН, показало, что донепезил может быть эффективным в отношении замедления скорости прогрессирования КН у всех пациентов с амнестическим вариантом УКН и носительством APOE4 в течение первого и, возможно, второго года, однако по окончании периода лечения в 36 мес результат был негативным [52].

Применение нимодипина

Поскольку четких рекомендаций по фармакотерапии недементных форм КН не существует, при лечении СКН, ЛКН и УКН традиционно используются вазоактивные, нейрометаболические и нейропротективные препараты патогенетического действия. Один из универсальных механизмов, лежащих в основе патогенеза КН любой этиологии, — патологическое увеличение концентрации ионов кальция во внутриклеточной среде. Кальций играет важную роль в регуляции функций мозга (нейропластичности, метаболизма глюкозы, синтеза и высвобождения нейромедиаторов, аксонального транспорта). Ионы кальция являются посредниками, связывающими возбуждение мембраны с последующими внутриклеточными молекулярными реакциями. Увеличение концентрации ионов кальция делает нейроны более чувствительными к гипоксии, уменьшает их нейропластичность и способствует их преждевременной гибели. Одним из наиболее характерных для старения мозга феноменов является увеличение параметров кальциевого тока, связанное с повышением числа активных дигидропиридиновых кальциевых каналов в результате сдвигов в фосфолипидном составе нейрональных мембран [53–57]. Результатом этого служит увеличение концентрации свободного цитозольного Ca^{2+} . Избыточный кальциевый ток, направленный внутрь нейронов, своеобразная перегрузка нейронов кальцием в настоящее время рассматриваются как важные механизмы старения мозга, в частности дегенерации нейронов и развития возраст-зависимой патологии.

Одним из препаратов группы дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов является нимодипин (Нимопин). Этот препарат блокирует изопропиловые кальциевые каналы, составляющие около 30% всех кальциевых каналов нейронов [53–57]; он обладает липофильными свойствами, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и достигает высокой концентрации в цереброспинальной жидкости [58]. Его основное действие заключается в связывании с рецепторами L-типа и уменьшении количества открытых каналов, пропускающих ионы кальция через клеточную мембрану, тем самым ограничивая приток ионов кальция в клетки. Нимодипин также оказывает сосудорасширяющее действие на артериолы и тем самым способствует улучшению церебральной перфузии [53–57].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что ингибирование поступления кальция защищает нейроны от целого ряда повреждающих воздействий, и это свидетельствует о нейропротекторном потенциале нимодипина, особенно

при ишемически-гипоксических процессах. Учитывая повышенную чувствительность к колебаниям уровня кальция нейронов при старении [59] и способность нимодипина уменьшать возрастные изменения кальциевого гомеостаза в нейронах [60, 61], блокада его поступления в клетки как тип фармакологического воздействия будет актуальна в терапии возраст-ассоциированных процессов. Плотность локусов связывания нимодипина особенно высока в гиппокампе, хвостом ядра, зубчатой извилине и коре головного мозга — структурах, отвечающих за процессы обучения и памяти [53–56]. В отличие от других блокаторов кальциевых каналов, нимодипин оказывает антивазоконстрикторное и противоишемическое действие, главным образом в головном мозге, при низких дозах, наиболее активно воздействуя на артериолы малого диаметра, определяющие регионарный кровоток. Также он может модулировать другие кальций-зависимые процессы, такие как высвобождение ацетилхолина, что потенциально способствует улучшению функций памяти при БА [54].

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что нимодипин может улучшить неврологическое восстановление и снизить смертность, по сравнению с терапией декстранами или плацебо у пациентов с инсультом [53]. Тем не менее основное применение антагонистов кальциевых каналов лежит в области терапии КН, как сосудистого, так и нейродегенеративного генеза [54]. Экспериментальные данные, полученные на животных (крысы с моделью БА), свидетельствуют, что лечение нимодипином способствовало уменьшению стресса эндоплазматического ретикулума в энторинальной коре, связанного с амилоидопатией, и улучшало оперативную память [57]. Метаанализ 14 исследований, основанный на фактических данных более чем 3000 пациентов, показал, что нимодипин (90 мг/сут, 12–26 нед терапии) улучшает когнитивные функции при сосудистой деменции, деменции при БА и смешанной деменции и при этом обладает хорошей переносимостью [54, 56]. Помимо вазоактивного, нимодипин обладает еще и нейропротективным действием, благоприятно влияя на нейропластичность [53, 54, 56], что выражается в улучшении способности к обучению. Длительный прием нимодипина способствует уменьшению когнитивных и поведенческих нарушений, в том числе при возрастном снижении памяти, УКН и деменции [55].

Нимодипин обладает хорошей переносимостью, побочные эффекты в виде головокружения, гипотензии, головной боли, общей слабости, диспепсии отмечаются менее чем в 10% случаев. Стандартная доза, которая использовалась в большинстве клинических исследований и рекомендуется к назначению в амбулаторной клинической практике, — 90 мг (три таблетки) в сутки. Следует отметить, что в большинство клинических исследований по изучению эффективности нимодипина включались пациенты с деменцией [54]; таким образом, он может быть использован в комбинированной терапии (с ингибиторами центральной ацетилхолинэстеразы или мемантином), что позволит оказывать влияние сразу на несколько патологических процессов — дефицит ацетилхолина, избыточную активность глутамата и аспартата и увеличение концентрации ионов кальция. В России таблетированный нимодипин представлен препаратом Нимопин. Лечение Нимопином в составе комбинированной терапии с противодементными препаратами тяжелых КН и в виде монотерапии при более легких стадиях КН способствует улучшению когнитивных функций и замедлению прогрессирования КН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: review. *JAMA*. 2019 Oct 22;322(16):1589-99. doi: 10.1001/jama.2019.4782
2. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007 May 29;68(22):1909-16. doi: 10.1212/01.wnl.0000263132.99055.0d
3. Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, et al. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Aug;18(8):674-83. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181cdee4f
4. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1594-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000034176.07159.f8
5. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*. 2008;30(1):58-69. doi: 10.1159/000115751. Epub 2008 Feb 7.
6. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*. 2007 Oct;62(4):406-13. doi: 10.1002/ana.21208
7. White L, Petrovitch H, Hardman J, et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Nov;977:9-23. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04794.x
8. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический журнал*. 2006;(11):27-32. [Zakharov VV. All-Russian Research Program for Epidemiology and Therapy of Cognitive Disorders in Old Age («Prometheus»). *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;(11):27-32 (In Russ.)].
9. American Psychiatric Association. Neurocognitive disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. Ch. 20.
10. World Health Organization: Dementia: A Public Health Priority; 2012.
11. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Jan;36(1):172-86. doi: 10.1038/jcbfm.2015.164
12. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183-94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
13. Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, et al. Mild cognitive impairment: 10 years later. *Arch Neurol*. 2009 Dec;66(12):1447-55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266
14. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва; 2014. 192 с.
- [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive Disorders]. Moscow; 2014. 192 p. (In Russ.)].
15. Захаров ВВ. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2012;(2):16-21. [Zakharov VV. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Neurologiya, neyropsikhiatriya i psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):16-21. doi: 10.14412/2074-2711-2012-376 (In Russ.)].
16. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):404-18. doi: 10.1212/CON.0000000000000313
17. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11(Прил. 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive disorders in a neurological clinic. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(Suppl. 1):4-12 (In Russ.)].
18. Bassett SS, Folstein MF. Memory complaint, memory performance, and psychiatric diagnosis: a community study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. Apr-Jun 1993;6(2):105-11. doi: 10.1177/089198879300600207
19. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1405-12. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61570-6. Epub 2013 Jul 17.
20. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
21. Striepens N, Scheef L, Wind A, et al. Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(1):75-81. doi: 10.1159/000264630. Epub 2010 Jan 28.
22. Mosconi L, De Santi S, Brys M, et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 15;63(6):609-18. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.030. Epub 2007 Aug 27.
23. Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, et al. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: A Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol*. 2012 Feb;69(2):223-9. doi: 10.1001/archneurol.2011.666
24. Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*. 2012 Oct;50(12):2880-6. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011. Epub 2012 Aug 23.
25. Hessen E, Eckerström M, Nordlund A, et al. Subjective Cognitive Impairment Is a Predominantly Benign Condition in Memory Clinic Patients Followed for 6 Years: The Gothenburg-Oslo MCI Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017 Feb 2;7(1):1-14. doi: 10.1159/000454676. eCollection Jan-Apr 2017.
26. Eckerström M, Berg AI, Nordlund A, et al. High Prevalence of Stress and Low Prevalence of Alzheimer Disease CSF Biomarkers in a Clinical Sample with Subjective Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;42(1-2):93-105. doi: 10.1159/000448326. Epub 2016 Sep 9.
27. Парфенов ВА, Старчина ЮА, Яхно НН. Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений. *Неврологический журнал*. 2007;(1):46-51. [Parfenov VA, Starchina YuA, Yakhno NN. Eprosartan (Teveten) in the prevention of recurrent stroke and cognitive impairment. *Neurologicheskii zhurnal*. 2007;(1):46-51 (In Russ.)].
28. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p. (In Russ.)].
29. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20.
30. Van de Glind EMM, van Enst WA, van Munster BC, et al. Pharmacological Treatment of Dementia: A Scoping Review of Systematic Reviews. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(3-4):211-28. doi: 10.1159/000353892. Epub 2013 Aug 12.
31. Tisher A, Salardini A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Semin Neurol*. 2019 Apr;39(2):167-78. doi: 10.1055/s-0039-1683408. Epub 2019 Mar 29.
32. Amieva H, Ouvrard C, Giulioli C, et al. Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Oct;63(10):2099-104. doi: 10.1111/jgs.13649
33. Uchida Y, Nishita Y, Tange C, Sugiura S. The Longitudinal Impact of Hearing Impairment on Cognition Differs According to Cognitive Domain. *Front Aging Neurosci*. 2016 Aug 22;8:201. doi: 10.3389/fnagi.2016.00201. eCollection 2016.
34. Fritze T, Teipel S, Ovari A, et al. Hearing Impairment Affects Dementia Incidence. An Analysis Based on Longitudinal Health Claims Data in Germany. *PLoS One*. 2016 Jul 8;11(7):e0156876. doi: 10.1371/journal.pone.0156876. eCollection 2016.
35. Jefferis JM, Mosimann UP, Clarke MP. Cataract and Cognitive Impairment: A Review of the Literature. *Br J Ophthalmol*. 2011 Jan;95(1):17-23. doi: 10.1136/bjo.2009.165902. Epub 2010 Aug 31.
36. Roberts RO, Cha RH, Mielke MM, et al. Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older. *Neurology*. 2015 May 5;84(18):1854-61. doi: 10.1212/WNL.0000000000001537. Epub 2015 Apr 8.

37. Anel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jan;63(1):62-6. doi: 10.1093/gerona/63.1.62
38. Ahlsgog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, et al. Physical Exercise as a Preventive or Disease-Modifying Treatment of Dementia and Brain Aging. *Mayo Clin Proc*. 2011 Sep;86(9):876-84. doi: 10.4065/mcp.2011.0252
39. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Sep;11(9):1007-14. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009. Epub 2015 Feb 11.
40. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-Disordered Breathing, Hypoxia, and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Older Women. *JAMA*. 2011 Aug 10;306(6):613-9. doi: 10.1001/jama.2011.1115
41. Chang WP, Liu ME, Chang WC. Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *PLoS One*. 2013 Oct 24;8(10):e78655. doi: 10.1371/journal.pone.0078655. eCollection 2013.
42. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015 Apr;172(4):323-34. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070878. Epub 2015 Feb 20.
43. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):35-41. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e62138
44. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):27-34. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e62124
45. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
46. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub5
47. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al; 11018 Study Investigators. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Oct;9(10):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0. Epub 2010 Aug 20.
48. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*. 2010 Oct;9(10):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0. Epub 2010 Aug 20.
49. Diniz BS, Pinto JA, Gonzaga MCG. To treat or not to treat? A meta-analysis of the use of cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment for delaying progression to Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun;259(4):248-56. doi: 10.1007/s00406-008-0864-1. Epub 2009 Feb 17.
50. Russ TC. Cholinesterase Inhibitors Should Not Be Prescribed for Mild Cognitive Impairment. *Evid Based Med*. 2014 Jun;19(3):101. doi: 10.1136/eb-2013-101687. Epub 2014 Jan 30.
51. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2024-35. doi: 10.1212/01.wnl.0000303815.69777.26. Epub 2008 Mar 5.
52. Petersen RC, Thomas RG, 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. doi: 10.1056/NEJMoa050151. Epub 2005 Apr 13.
53. Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, et al. Nimodipine and Its Use in Cerebrovascular Disease: Evidence from Recent Preclinical and Controlled Clinical Studies. *Clin Exper Hypertens*. 2008 Nov;30(8):744-66. doi: 10.1080/10641960802580232
54. Lopez-Arrieta J, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD000147. doi: 10.1002/14651858.CD000147
55. Knopman DS. Treatment of mild cognitive impairment and prospects for prevention of Alzheimer's disease. In: Petersen RC, ed. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. Oxford: Oxford University Press; 2003. P. 243-58.
56. Lopez-Arrieta J. Nimodipine. In: Qizilbash N et al, eds. *Evidence-Based Dementia Practice*. Oxford: Blackwell Science; 2002. P. 537-40.
57. Ghanbari-Maman A, Ghasemian-Roudsari F, Aliakbari S, et al. Calcium Channel Blockade Ameliorates Endoplasmic Reticulum Stress in the Hippocampus Induced by Amyloidopathy in the Entorhinal Cortex. *Iran J Pharm Res*. Summer 2019;18(3):1466-76. doi: 10.22037/ijpr.2019.111532.13216
58. Wang P, Wang Y, Feng T, et al. Rationale and design of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of nimodipine in preventing cognitive impairment in ischemic cerebrovascular events (NICE). *BMC Neurol*. 2012 Sep 5;12:88. doi: 10.1186/1471-2377-12-88
59. Ferszt R, Kanowski S. Nimodipine in the treatment of dementia. *Drugs Today*. 1998 Sep;34(9):767-76. doi: 10.1358/dot.1998.34.9.485275
60. Avery RB, Johnson D. Multiple channel types contribute to the low-voltage-activated calcium current in hippocampal CA3 pyramidal neurons. *J Neurosci*. 1996 Sep 15;16(18):5567-82. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-18-05567.1996
61. Campbell LW, Hao SY, Thibault O, et al. Aging changes in voltage-gated calcium currents in hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci*. 1996 Oct 1;16(19):6286-95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-19-06286.1996

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.04.2021/21.05.2021/24.05/2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «ЕСКО ФАРМА». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by ESKO PHARMA. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>

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