

# Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных нарушений (обзор литературы)

Локшина А.Б., Захаров В.В., Вахнина Н.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, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Когнитивные нарушения (КН) относятся к числу самых распространенных видов неврологических нарушений, которые встречаются в практике как неврологов, так и врачей других специальностей. В статье обсуждаются современные принципы классификации КН по тяжести, их клинические признаки, критерии диагностики, важнейшие подходы к ведению пациентов с деменцией и недементными КН. Проведен обзор современных публикаций по вопросам лечения синдрома умеренных КН (УКН) и деменции, показано, что оно должно быть комплексным и включать немедикаментозные методы (регулярная физическая активность, когнитивный тренинг), коррекцию всех сосудистых факторов риска, а также медикаментозные методы лечения, направленные на улучшение когнитивных функций. При этом стратегия выбора медикаментозной терапии КН определяется степенью их тяжести. Важность раннего выявления КН обусловлена тем, что своевременная диагностика этих нарушений расширяет потенциальные возможности вторичной профилактики и терапевтического воздействия, которое может отсрочить или даже предотвратить наступление профессиональной и социальной дезадаптации из-за развития деменции. Показаны возможности современной нейропротективной и симптоматической терапии КН, место акатинола мемантина в лечении синдрома УКН и деменции. Приведены современные данные о применении данного препарата при различных нозологических вариантах заболеваний с синдромом УКН и деменцией различной степени тяжести.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; недементные когнитивные нарушения; деменция; акатинол мемантин.

**Контакты:** Владимир Владимирович Захаров; [zakharovator@gmail.com](mailto:zakharovator@gmail.com)

**Для ссылки:** Локшина АБ, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных расстройств (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):83–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-83-89

## Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review)

Lokshina A.B., Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

Department of Nervous 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

Cognitive impairments (CI) are among the most common types of neurological disorders that occur in the practice of both neurologists and doctors of other specialties. The article discusses the modern principles of CI classification according to severity, their clinical signs, diagnostic criteria, and the most important approaches to managing patients with dementia and non-dementia CI. A review of current publications on the treatment of mild CI syndrome (MIS) and dementia was carried out, it was shown that the treatment should be comprehensive and include non-drug methods (regular physical activity, cognitive training), correction of all vascular risk factors, as well as drug treatment aimed at improvement of cognitive functions. At the same time, the strategy for choosing drug therapy for CI is determined by the degree of their severity. The importance of early detection of CI is due to the fact that timely diagnosis of these disorders expands the potential for secondary prevention and therapeutic intervention, which can delay or even prevent the onset of professional and social maladjustment due to the development of dementia. The possibilities of modern neuroprotective and symptomatic therapy of CI, the place of akatinol memantine in the treatment of CI syndrome and dementia are shown. Modern data on the use of this drug in various nosological variants of diseases with MCI syndrome and dementia of varying severity are presented.

**Keywords:** cognitive impairment; mild cognitive impairment; non-dementia cognitive impairment; dementia; akatinol memantine.

**Contact:** Vladimir Vladimirovich Zakharov; [zakharovator@gmail.com](mailto:zakharovator@gmail.com)

**For reference:** Lokshina AB, Zakharov VV, Vakhnina NV. Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review). *Neurologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):83–89. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-83-89

### Вопросы классификации и диагностики

Когнитивные нарушения (КН) являются одними из самых распространенных видов неврологических нарушений, которые встречаются в практике как неврологов, так и врачей других специальностей. Изучение КН началось с более тяжелых форм — деменции, поскольку это наиболее очевидное расстройство, существенно влияющее на качество жизни пациента и его родственников и сопряженное с тяжелыми экономическими потерями. На сегодняшний день во всем мире насчитывается около 50 млн человек с деменцией. В ближайшие 30 лет можно ожидать увеличения числа таких больных — до 114 млн человек в 2050 г. [1–5]. Однако начиная с 90-х годов XX в. все более усиливается интерес врачей и исследователей к недементным КН в пожилом возрасте. Это связано с расширением знаний о закономерностях развития патологического процесса при заболеваниях, приводящих к деменции. В настоящее время общепризнано, что развитию деменции как при нейродегенеративном, так и при сосудистом поражении головного мозга предшествует длительный период сперва бессимптомного, а затем малосимптомного течения заболевания. Деменция развивается лишь на финальных стадиях, когда компенсаторные возможности головного мозга исчерпаны. Недементные КН: субъективные, легкие и умеренные (УКН) — предшествуют развитию деменции на протяжении многих месяцев и даже лет. Поскольку предполагается, что эффект терапии на додементных стадиях будет значительно выше, недементным КН следует уделять особое внимание. По многочисленным наблюдениям, при адекватном лечении недементные КН могут длительно находиться в стабильном состоянии или даже регрессировать [3, 5–13].

Согласно международным рекомендациям (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания; Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-V), вместо привычного термина «деменция» используется термин «большое (англ. major) нейрокогнитивное расстройство». При этом состоянии нарушения когнитивных функций (КФ) выражены настолько, что препятствуют нормальному функционированию пациента. Пациент полностью или частично лишен независимости и самостоятельности в повседневной жизни, нуждается в посторонней помощи в обычных жизненных ситуациях. В этом главное отличие от «умеренного» (буквально — «легкого», англ. mild) нейрокогнитивного расстройства, при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены. Эти термины применимы по отношению к большинству заболеваний головного мозга с клинической картиной КН, в том числе при сосудистых КН и болезни Альцгеймера (БА) [14, 15].

В 2018 г. автор концепции УКН профессор R.C. Petersen и соавт. опубликовали обновленное практическое руководство, в котором был обобщен 20-летний опыт изучения различных фундаментальных и клинических аспектов синдрома УКН [13]. Согласно международным данным, распространенность синдрома УКН составляет 6,7% в возрастной группе 60–64 года, 8,4% для возраста 65–69 лет, 10,1% для возраста 70–74 года, 14,8% для возраста 75–79 лет и 25,2% для возраста 80–84 года. Заболеваемость деменцией у пациентов с УКН в возрасте старше 65 лет в течение 2 лет составляет 14,9%. При этом риск развития деменции у пациентов с УКН в течение ближайших

2–5 лет в 3,3 раза выше по сравнению с их сверстниками без УКН. Наиболее высок риск развития деменции в ближайшем будущем у пациентов более пожилого возраста, с низкими результатами нейропсихологических тестов, при носительстве патологического гена *APOE4* и при наличии радиологических признаков БА: атрофии медиальных отделов височных долей по данным магнитно-резонансной томографии, гипометаболизма в височно-теменных отделах или накопления в этих отделах питевбургской субстанции по данным позитронно-эмиссионной томографии, а также при наличии специфических нейрохимических изменений в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако необходимо отметить, что состояние пациентов, которым поставлен диагноз УКН, может длительное время оставаться стабильным. В достаточно большом проценте случаев УКН могут полностью или частично регрессировать. Частота нормализации когнитивного статуса достаточно вариабельна в различных исследованиях и составляет от 14,4 до 38% [13, 16–19].

С учетом нейропсихологического профиля выделяют четыре варианта синдрома УКН:

- *Монофункциональный амнестический подтип.* Характеризуется изолированным нарушением памяти при сохранности других высших психических функций. В подавляющем большинстве случаев со временем трансформируется в деменцию альцгеймеровского типа.
- *Полифункциональный амнестический подтип.* При данном варианте УКН отмечается одновременное страдание нескольких КФ, включая память. Как и амнестический тип УКН, данный вариант также обычно знаменует собой начальные проявления БА либо смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции.
- *Монофункциональный неамнестический подтип.* Характеризуется нарушением одной КФ: праксиса, гнозиса, речи и др., кроме памяти. Изолированные нарушения речи могут отмечаться в дебюте первичной прогрессирующей афазии, праксиса — кортико-базальной дегенерации, зрительного гнозиса — задней корковой атрофии, зрительно-пространственных функций — деменции с тельцами Леви, управляющих функций — лобно-височной дегенерации.
- *Полифункциональный неамнестический подтип.* Характеризуется нарушением нескольких КФ при относительной сохранности памяти. Обычно сопутствует цереброваскулярному поражению, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона и т. д. [2, 3, 9–13].

Согласно эпидемиологическим данным, среди всех типов УКН наиболее распространенным является амнестический. По результатам различных исследований, распространенность амнестического типа УКН в популяции составляет от 11 до 16% [13, 16].

В 2019 г. были опубликованы результаты нашего исследования 551 пациента с УКН на базе специализированного когнитивного амбулаторного приема [9]. К амнестическим типам УКН (монофункциональному и полифункциональному) мы относили только КН с нарушением памяти по гиппокампулярному типу, в основе которого лежит недостаточность запоминания новой информации, а контроль за-

поминания и подсказки при воспроизведении не улучшают память. В полифункциональный неамнестический тип УКН мы включили пациентов с нарушениями нескольких КФ при относительной сохранности памяти. В соответствии с предложенными критериями амнестические типы (монофункциональный и полифункциональный) УКН были выявлены в 37,7% случаев, а полифункциональный неамнестический тип отмечался в 62,3% наблюдений [9, 10]. Таким образом, результаты российского исследования отличаются от международных данных. Указанное расхождение можно объяснить более широкой распространенностью сосудистых заболеваний и их церебральных осложнений в нашей стране.

В настоящее время международные эксперты активно призывают к максимально ранней диагностике нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга на додементных стадиях. Как уже указывалось выше, в классификации DSM-V присутствует как выраженное (большое), так и легкое (умеренное) нейрокognитивное расстройство, связанное с БА [14, 15]. Группой европейских ученых в 2010 г. были предложены диагностические критерии (IWG-Dubois New Lexicon Criteria), согласно которым отдельно выделяется «продромальная БА», также называемая «преддементной стадией БА». Специфическим признаком данного заболевания являются специфические нарушения эпизодической памяти по гиппокампальному типу в сочетании с выявлением биомаркеров в ЦСЖ и/или характерных нейровизуализационных изменений. Нарушения памяти характеризуются дефицитом отсроченного воспроизведения и неэффективностью семантических подсказок при воспроизведении [15, 20].

### Современные подходы к терапии КН

В последние годы идет активная разработка и проводятся многочисленные клинические исследования препаратов, действие которых направлено на профилактику развития и прогрессирования БА, — так называемой терапии, модифицирующей болезнь. Однако по большинству препаратов этой группы клинические исследования еще не завершены. Изучаются различные подходы к лечению и молекулы, которые могут воздействовать на течение БА, включая бета-амилоид и тау-протеин. В настоящее время Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрен адуканумаб — моноклональное антитело, которое предотвращает агрегацию бета-амилоида. Однако данное лечение применяется исключительно на доклинической и ранней клинической стадии БА (от субъективных, легких и умеренных КН до легкой деменции). Так как процедура регистрации препарата была ускоренной, дополнительные исследования препарата продолжаются и будут проходить еще не менее 4 лет [21, 22].

В настоящее время, по данным Фонда открытия лекарств при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Drug Discovery Foundation, ADDF), в стадии клинических исследований находятся более 100 препаратов патогенетической антиальцгеймеровской терапии; большинство из них показаны именно на додементной стадии заболевания (УКН, доумеренные КН) [13].

Сегодня нет единой позиции международного научно-общественного сообщества по вопросам медикаментозной терапии син-

дрома УКН. В то же время не вызывает сомнений целесообразность нелекарственных методов терапии, которые рассматриваются в качестве лечения первой линии [4, 23]. Большое значение имеет обучение родственников и лиц, ухаживающих за пациентом, что позволяет наладить оптимальные взаимоотношения между ними, также рекомендуется максимально поддерживать активный образ жизни пациента, вовлекать его в домашние и семейные дела, приготовление пищи, способствовать общению с родственниками, друзьями, соседями.

Во многих исследованиях было отмечено положительное влияние на когнитивный статус у пациентов с УКН регулярных аэробных упражнений, которые включали плавание, занятия на тренажерах, скандинавскую ходьбу и даже обычные регулярные прогулки на свежем воздухе [13, 24]. В систематическом обзоре и метаанализе был показан положительный эффект аэробных упражнений в отношении общих показателей когнитивного статуса, а также памяти и управляющих функций [24].

Эффективность немедикаментозных методов в сочетании с терапией базисного сосудистого заболевания изучалась недавно в рамках крупного проспективного исследования FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability — Финское гериатрическое интервенционное исследование профилактики когнитивных нарушений и инвалидизации) [25]. Включенные в него 1260 пожилых пациентов без деменции, но с высоким риском ее развития были случайным образом рандомизированы на две группы. В первой группе (n=631) активно использовались указанные выше немедикаментозные методы, другая группа (n=629) использовалась как группа сравнения. Пациенты наблюдались на протяжении 6 мес. В результате пациенты первой группы значительно превосходили группу сравнения по показателям темпа познавательной деятельности и управляющих функций (планирование и контроль). В сфере памяти положительная динамика была менее выражена и различия между группами не достигали статистической значимости. Отталкиваясь от параметров, по которым была достигнута значимая разница, можно предположить, что немедикаментозные методы в большей степени влияют на сосудистые КН [25].

Терапевтические мероприятия при сосудистых КН должны быть в первую очередь направлены на лечение основного сосудистого заболевания. Лишь при условии надлежащего контроля имеющихся факторов сосудистого риска можно рассчитывать на предотвращение или замедление прогрессирования сосудистого поражения головного мозга. Основными направлениями этиотропной терапии являются:

- антигипертензивная терапия;
- антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия;
- гиполипидемическая терапия (статины);
- методы сосудистой хирургии (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий);
- лечение нарушений сердечного ритма;
- диета с низким содержанием животных жиров;
- достаточная физическая активность;
- коррекция массы тела;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем;
- когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг [26–30].

Стратегия выбора медикаментозной терапии КН определяется степенью их тяжести. Для лечения БА и других нейродегенеративных и сосудистых заболеваний на стадии деменции используют базисные препараты двух групп: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов глутамата [30]. Исследование эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы у пациентов с БА на стадии УКН не привело к замедлению прогрессирования КН [31]. Применение блокатора постсинаптических NMDA-рецепторов мемантина при синдроме УКН в ряде исследований показало положительные результаты; активные исследования в данном направлении продолжаются и в настоящее время, однако в большей степени применение данного препарата на этапе УКН целесообразно в случае подтверждения наличия у пациента нейродегенеративного заболевания [32]. Основанием для применения мемантина при синдроме УКН служат значительные нейропротективные потенции данного препарата, о которых будет дополнительно сказано ниже.

В патогенезе КН как нейродегенеративной, так и сосудистой природы важную роль играет эксайтотоксичность, связанная с повышенной активностью возбуждающего медиатора глутамата и чрезмерной активацией глутаматных рецепторов, итогом которой становится гибель клетки в результате нестабильности мембранного потенциала. Для уменьшения глутаматной эксайтотоксичности необходима обратимая блокада постсинаптических NMDA-рецепторов. Именно эту функцию выполняет мемантин (акатинол мемантин), который является одним из препаратов для базисной симптоматической терапии БА. Данные многочисленных исследований указывают на высокую эффективность препарата в отношении КН при БА различной степени выраженности, а также на повышение самостоятельности в повседневной жизни и снижение выраженности некогнитивных нервно-психических расстройств [2, 3, 5, 33–37].

Мемантин представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Благодаря своему механизму действия он оказывает как нейропротективный, так и положительный симптоматический эффект. Нейропротективные свойства, т. е. способность данного препарата предупреждать гибель нейронов, была продемонстрирована на многочисленных экспериментальных моделях БА. Было показано, что он способен защищать ацетилхолинэргические нейроны от повреждения, связанного не только с эксайтотоксичностью, но и с токсическим действием бета-амилоида, ингибируя его агрегацию и расщепляя предварительно сформированные бета-амилоидные агрегаты [38].

Многочисленные международные двойные слепые рандомизированные исследования свидетельствуют, что терапия мемантином приводит к достоверному улучшению КФ у пациентов с БА различной степени выраженности, повышает степень самостоятельности в повседневной жизни, уменьшает нагрузку на ухаживающих лиц, снижает выраженность некогнитивных нервно-психических расстройств [32, 39, 40]. Показанием к применению мемантина на сегодняшний день в первую очередь является деменция [38–40]. Однако некоторые ученые высказываются за максимально раннее назначение данного препарата с нейропротективной целью. Так, сообщают о потенциальной эффективности препарата в профилактике БА при назначении

мемантина в самом дебюте патологического процесса [42]. Учеными из Турции проведено 48-недельное проспективное открытое исследование лечения мемантином 45 пациентов с амнестическим вариантом синдрома УКН; было показано улучшение семантической памяти и показателя клинической рейтинговой шкалы деменции, а по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – увеличение перфузии в правой височной доле [43].

В нашей стране существует ряд достаточно крупных исследований, посвященных симптоматическому действию мемантина у пациентов с синдромом УКН. Наиболее крупное наблюдательное исследование симптоматического эффекта мемантина при синдроме УКН в России было проведено под руководством академика Н.Н. Яхно [44]. В течение 6 мес наблюдались 240 пациентов с недементными КН различной этиологии из 21 города Российской Федерации. Критериями включения в исследования были наличие синдрома УКН независимо от этиологии, за исключением вторичных КН дисметаболической, соматогенной или психогенной природы, результат тестирования по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) от 22 до 27 баллов, возраст не менее 55 лет. Средний возраст пациентов составил  $69,2 \pm 5,7$  года. Из обследованных пациентов 148 получали мемантин в дозе 20 мг/сут в течение 6 мес, 92 пациента составили группу сравнения. Результаты исследования показали, что на фоне применения препарата отмечается снижение проявлений КН, прежде всего за счет уменьшения выраженности дизрегуляторных, мнестических и зрительно-пространственных, а также эмоциональных нарушений. В то же время в группе сравнения положительная динамика аналогичных показателей отсутствовала или была существенно меньшей по выраженности.

В работе О.В. Успенской и Н.Н. Яхно [45] акатинол мемантин использовался у пациентов с синдромом УКН амнестического типа, предположительно нейродегенеративной этиологии. Было показано, что на фоне данной терапии отмечается достоверное улучшение КФ. Кроме того, авторами была зафиксирована положительная динамика нейрохимических маркеров нейродегенеративного процесса в ЦСЖ: после лечения увеличилось содержание амилоидных олигомеров и уменьшилось содержание тау-протеина. Эти данные можно трактовать как косвенное свидетельство не только симптоматического, но нейропротективного эффекта препарата, так как нейрохимические маркеры отражают активность нейродегенеративного процесса [45].

М.М. Одинак и соавт. [33] сообщают о положительном эффекте мемантина при КН после черепно-мозговой травмы. При этом величина терапевтического эффекта указанного препарата значимо превышала терапевтическую эффективность пирацетама.

Что касается исследований эффективности акатинола мемантина при деменции, препарат обладает обширной доказательной базой. Так, было выполнено несколько крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности препарата при БА с синдромом умеренной или тяжелой деменции (см. таблицу). В большинстве из них было показано несомненное преимущество исследуемого препарата над плацебо (ПЛ). В объединенном Кохрановском систематическом обзоре на общей базе данных также была подтверждена значимость различий с ПЛ [34–36].

*Характеристика клинических исследований мемантина при БА с синдромом умеренной и тяжелой деменции [34–36]*

*Characteristics of clinical studies of memantine in Alzheimer's disease with a syndrome of mild and severe dementia [34–36]*

Шифр исследования	Дизайн	Критерии включения	Число пациентов	Длительность наблюдения, нед
MEM-MD-01 [36]	Двойное слепое рандомизированное, мемантин/ПЛ	Возраст старше 50 лет, КШОПС – 5–14 баллов	350	24
9605 [34]	Двойное слепое рандомизированное, мемантин/ПЛ	КШОПС – 3–14 баллов	252	28
MEM-MD-02 [35]	Двойное слепое рандомизированное, донепезил+мемантин/донепезил+ПЛ	Возраст старше 50 лет, КШОПС – 5–14 баллов	432	24

В исследовании MEM-MD-10 403 пациента с БА и синдромом легкой или умеренной деменции (КШОПС – от 10 до 22 баллов) получали мемантин или ПЛ в течение 24 нед. Было получено значимое, но небольшое по выраженности преимущество группы мемантина над ПЛ по результату оценки КФ (разница в 1,9 балла по шкале ADAS-Cog;  $p=0,02$ ). Когнитивное улучшение совпадало с общим клиническим впечатлением и улучшением в эмоционально-поведенческой сфере (шкала NPI) [37].

В двух рандомизированных исследованиях (9403/Orgogozo и 9202/Wilcock) анализировалась эффективность мемантина при сосудистой деменции легкой или умеренной выраженности [46, 47]. В обоих исследованиях были

получены сходные результаты. Отмечено умеренное по выраженности, но статистически значимое преимущество над ПЛ по когнитивным показателям и в эмоционально-поведенческой сфере.

По данным М. Emge и соавт. [48], применение мемантина у пациентов с деменцией с тельцами Леви способствует регрессу поведенческих и психотических расстройств, что сопровождается улучшением общего клинического впечатления. По нашим наблюдениям, использование мемантина при легкой деменции или на этапе УКН способствует регрессу КН у пациентов с болезнью Паркинсона [49].

Таким образом, в лечении синдрома УКН и деменции приоритетны нейропротективные стратегии. Лечение

КН должно быть комплексным и включать немедикаментозные и медикаментозные методы улучшения КФ. Комплексный подход дает положительный эффект в отношении снижения как выраженности существующих симптомов, так и риска прогрессирования заболевания. При этом целесообразно использование препаратов с доказанным симптоматическим и теоретически обоснованным нейропротективным эффектом. К числу таких препаратов относится акатинол мемантин. Данный препарат обладает широкими нейропротективными возможностями, изученными в экспериментальных работах. При монотерапии препарат назначается по схеме с постепенным повышением дозы в течение 4 нед с 5 до 20 мг/сут.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673–734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive impairment]. Moscow; 2014. 192 p. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6 (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. С. 17–28. Доступно по ссылке: [https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415\\_Demencija\\_Jahno.pdf](https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf) (дата обращения 09.03.2022). [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Demencii. Rukovodstvo dlya vrachej* [Dementia. Guidance for doctors]. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 17–28. Available from: [https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415\\_Demencija\\_Jahno.pdf](https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf) (accessed 09.03.2022) (In Russ.)].
- Парфенов ВА. Болезнь Альцгеймера: ошибки ведения пациентов. *Медицинский совет*. 2020;19:23–8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 [Parfenov VA. Alzheimer's disease: clinical management errors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;19:23–8. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-23-28 (In Russ.)].
- Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132–8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 [Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132–8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.)].
- Яхно НН, Захаров ВВ, Коберская НН и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал*. 2017;22(4):198–204. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204 [Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN, et al. Premild (subjective and subtle) cognitive disorders. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2017;22(4):198–204. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204 (In Russ.)].
- Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309–15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2018;23(6):309–15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 (In Russ.)].

8. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):184-9. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subjective cognitive decline. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2018;23(4):184-9. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189 (In Russ.)].
9. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ и др. Синдром умеренных когнитивных расстройств в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):179-80. doi: 10.17116/jnevro201911905S [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV, et al. Mild cognitive impairment in Russian population. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):179-80. doi: 10.17116/jnevro201911905S (In Russ.)].
10. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
11. Overton M, Pihlsgard M, Elmstahl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):219-32. doi: 10.1159/000499763
12. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, et al. Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142388. doi: 10.1371/journal.pone.0142388
13. 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;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition (DSM-V). London; 2013. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
15. Dementia. Comprehensive Principles and Practice. Oxford University Press; 2014. P. 377-83, 432-48. doi: 10.1093/med/9780199928453.001.0001
16. Dongping R, Xiong L, Muni T, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in community-dwelling residents aged 65 years or older in Guangzhou, China. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Mar-Apr;75:70-5. doi: 10.1016/j.archger.2017.11.003. Epub 2017 Nov 20.
17. 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
18. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 18;148(6):427-34. doi: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):291-2.
19. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1151-7. doi: 10.1001/archneurol.2009.106
20. Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1118-27. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4
21. Chiong W, Tolchin BD, Bonnie RJ, et al; Ethics, Law, and Humanities Committee (a joint committee of the AAN, ANA, and CNS). Decisions with Patients and Families Regarding Aducanumab in Alzheimer Disease, With Recommendations for Consent: AAN Position Statement. *Neurology*. 2021 Nov 17;10.1212/WNL.0000000000013053. doi: 10.1212/WNL.0000000000013053. Epub ahead of print.
22. Decourt B, Boumelhem F, Pope ED 3<sup>rd</sup>, et al. Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Jun 10;21(8):39. doi: 10.1007/s11910-021-01125-y
23. Chalfont G, Milligan C, Simpson J. A mixed methods systematic review of multimodal non-pharmacological interventions to improve cognition for people with dementia. *Dementia (London)*. 2020;19(4):1086-130. doi: 10.1177/1471301218795289
24. Zhu Y, Zhong Q, Ji J, et al. Effects of Aerobic Dance on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(2):679-90. doi: 10.3233/JAD-190681
25. 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; 385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
26. Peters R, Booth A, Rockwood K, et al. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022846. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022846
27. Van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr*. 2019;10(6):1040-65. doi: 10.1093/advances/nmz054
28. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2
29. Giuli C, Fattoretti P, Gagliardi C, et al. My Mind Project: the effects of cognitive training for elderly – the study protocol of a prospective randomized intervention study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;(29):353-60. doi: 10.1007/s40520-016-0570-1
30. Cocchiara RA, De Lucia F, Koci L, et al. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years. *Clin Ter*. 2020;171(4):e357-e368. doi: 10.7417/CT.2020.2239
31. Matsunaga S, Fujishiro H, Takechi H. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(2):513-23. doi: 10.3233/JAD-190546
32. Локшина АБ. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(3):199-204. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204 [Lokshina AB. Modern aspects of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):199-204. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204 (In Russ.)].
33. Одинак ММ, Литвиненко ИВ, Емелин АЮ. Открытое сравнительное исследование эффективности мемантина в терапии посттравматических когнитивных расстройств. *Неврологический журнал*. 2005;(6):32-7. [Odinak MM, Litvinenko IV, Yemelin AYU. An open-label comparative study aimed at evaluation of the effectiveness of memantine administered in the course of treatment of posttraumatic cognitive impairment. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2005;(6):32-7 (In Russ.)].
34. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128
35. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):317-24. doi: 10.1001/jama.291.3.317

36. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003154.
37. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Aug;14(8):704-15. doi: 10.1097/01.JGP.0000224350.82719.83
38. Takahashi-Ito K, Makino M, Okado K, Tomita T. Memantine inhibits  $\beta$ -amyloid aggregation and disassembles preformed  $\beta$ -amyloid aggregates. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Nov 4;493(1):158-63. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.058. Epub 2017 Sep 14.
39. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
40. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1909-28. doi: 10.2147/NDTS.142839
41. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2589276. doi: 10.1155/2016/2589276
42. Kodis EJ, Choi S, Swanson E, et al. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx connects amyloid- $\beta$  oligomers to ectopic neuronal cell cycle reentry in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Oct;14(10):1302-12. doi: 10.1016/j.jalz.2018.05.017
43. Ilhan Algin D, Dagli Atalay S, Ozkan S, et al. Memantine improves semantic memory in patients with amnesic mild cognitive impairment: A single-photon emission computed tomography study. *J Int Med Res*. 2017 Dec;45(6):2053-64. doi: 10.1177/0300060517715166. Epub 2017 Jun 29.
44. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(3):37-44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44 [Yahno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitaryan EA. The effectiveness of memantine administration in patients with non-dementia cognitive impairment. The results of a multicenter clinical follow-up study. *Rossiiskii neurologicheskiy zhurnal*. 2019;(3):37-44. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44 (In Russ.)].
45. Успенская ОВ, Яхно НН. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрхимическое исследование). *Неврологический журнал*. 2009;14(3):37-40.
- [Uspenskaya OV, Yahno NN. The effect of memantine on the cognitive functions in patients with the amnesic type of mild cognitive impairment (clinical-psychological and neurochemical study). *Neurologicheskiy zhurnal*. 2009;14(3):37-40 (In Russ.)].
46. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfller A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297-305. doi: 10.1097/00004850-200211000-00005
47. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfller A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1834-9. doi: 10.1161/01.str.0000020094.08790.49
48. 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
49. Стёпкина ДА, Захаров ВВ. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2008;13(2):43-7. [Stepkina DA, Zakharov VV. The effect of memantine on the cognitive functions of patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2008;13(2):43-7 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.09.2022/22.12.2022/29.12.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц». 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 Merz. 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.

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

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

Вахнина Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-0834-4030>