

Старчина Ю.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему

В последние десятилетия особое внимание уделяется недементным когнитивным нарушениям (КН), среди которых выделяют умеренные (УКН), легкие и субъективные. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности КН у людей пожилого возраста (10–15%) и пациентов на амбулаторном поликлиническом приеме (до 70%). КН чаще бывают вызваны болезнью Альцгеймера, цереброваскулярным заболеванием и их сочетанием. У пациентов с УКН деменция возникает в 10–15% случаев в течение года. Коррекция сосудистых факторов риска позволяет сдерживать прогрессирующее КН. Обсуждается применение EGB761® у пациентов с КН.

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

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

Для ссылки: Старчина ЮА. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):71–76.

Cognitive impairment without dementia: A current view of the problem

Starchina Yu.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

In recent decades, special attention is given to cognitive impairments (CIs) without dementia, which include moderate (MCI), mild, and subjective ones. Epidemiological studies suggest that the prevalence of CI is high in elderly people (10–15%) and patients at an outpatient reception (as high as 70%). CIs are more frequently caused by Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and their concurrence. In patients with MCI, dementia occurs in 10–15% of cases during a year. Correction of vascular risk factors allows the progression of CI to be curbed. The paper discusses the use of EGB761® in patients with CI.

Keywords: dementia; cognitive impairment without dementia; moderate cognitive impairment; mild cognitive impairment; subjective cognitive impairment; prevention; treatment.

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

For reference: Starchina YuA. Cognitive impairment without dementia: A current view of the problem. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):71–76.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-71-76>

Деменция представляет собой синдром тяжелого полифункционального расстройства когнитивных функций, который влияет на память, мышление, поведение и способность выполнять повседневные действия. Деменция — это конечный этап сосудистых, нейродегенеративных и других заболеваний, сопровождающихся когнитивным снижением, она развивается, как правило, через несколько десятков лет после начала патологического процесса в головном мозге. Особое внимание следует уделять недементным, или додементным, когнитивным нарушениям (КН), которые имеют еще большую распространенность и при адекватном лечении могут длительно находиться в стабильном состоянии или даже регрессировать. Кроме того, КН часто сочетаются со многими соматическими заболеваниями и при ряде состояний могут быть первым и ведущим клиническим синдромом. Наличие КН затрудняет лечение соматической патологии, так как из-за когнитивной несостоятельности сни-

жается приверженность пациента обследованию и выбранному лечению.

Эпидемиология

В 2010 г. в мире деменцией страдали 35,6 млн человек. Ожидается, что к 2030 г. этот показатель удвоится, а к 2050 г. увеличится более чем в 3 раза. Затраты на деменцию составили в 2010 г. 604 трлн долл. [1, 2]. К 2030 г., с ростом распространенности деменции, эти расходы, по прогнозам, увеличатся на 85%, что сделает деменцию самым дорогостоящим хроническим заболеванием, связанным со старением.

По данным международных исследований [3–6], распространенность умеренных КН (УКН) у лиц старше 60 лет варьирует от 12 до 18%. Наблюдается увеличение этого показателя с возрастом: с 10% у пациентов 70–79 лет до 25% у лиц 80–89 лет [7]. Во многих исследованиях показано, что

риск болезни Альцгеймера (БА) значительно выше у женщин, чем у мужчин, поэтому предполагается, что вероятность развития УКН у женщин также выше. Практически ничего не известно о культурных и расовых факторах, влияющих на клиническую манифестацию синдрома УКН.

В России, по данным эпидемиологического исследования ПРОМЕТЕЙ, проведенного в 2004–2005 гг., распространенность КН среди 3210 амбулаторных неврологических пациентов из 33 городов 30 регионов России составила 73%: субъективно воспринимаемые расстройства выявлены у 14% пациентов, легкие и умеренные (УКН) когнитивные нарушения – у 44%, деменция – у 25% [8]. В этом исследовании использовались только наиболее простые скрининговые тесты для диагностики выраженных КН, которые могут быть недостаточно чувствительны к более легким КН.

УКН

В 1997 г. R. Petersen и соавт. [9, 10] предложили термин и диагностические критерии синдрома УКН (*англ.* mild cognitive impairment, МСИ). В настоящее время под УКН понимают полиэтиологический синдром нарушения памяти и/или других когнитивных функций, не приводящий к социальной, бытовой или профессиональной дизадаптации. При синдроме УКН сам пациент (или его окружение) предъявляет жалобы на снижение когнитивных функций, а показатели нейропсихологических тестов не отличаются от возрастной нормы. УКН не приводят к существенным ограничениям в повседневной деятельности пациента, хотя освоение новых сложных интеллектуальных навыков может быть затруднительным или невозможным.

Выделяют четыре клинических варианта синдрома УКН: *монофункциональный*, характеризующийся нарушением преимущественно какой-либо одной составляющей когнитивной деятельности и включающий *амнестический тип* с преимущественным нарушением памяти и неамнестический тип с нарушением какой-либо другой когнитивной функции; *полифункциональный* с вовлечением сразу нескольких когнитивных доменов, включающий тип с нарушениями памяти и без нарушений памяти [11]. Амнестический монофункциональный вариант, при котором страдает преимущественно память, как предполагается, связан с дебютом БА [10]. Неамнестическая форма может быть вызвана цереброваскулярными заболеваниями, деменцией с тельцами Леви, болезнью Паркинсона, фронтотемпоральной деменцией, атипичной БА или не иметь конкретной патологической основы.

Причины развития синдрома УКН сходны с таковыми деменции, так как в большинстве случаев УКН представляют собой ее продромальную фазу. Считается, что самыми частыми причинами КН служат БА, цереброваскулярная патология, смешанный сосудисто-нейродегенеративный процесс, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция.

У 10–15% пациентов с УКН деменция возникает в течение года и у 50–70% – в течение 5 лет [11–13]. Прогрессирование происходит быстрее у пациентов более старшего возраста, с низким уровнем образования, атрофией гиппокампа и значительным сосудистым поражением головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), соматической отягощенностью, семейным анамне-

зом деменции. При адекватной коррекции сосудистых факторов риска синдром УКН может оставаться стабильным в течение многих лет.

Субъективные КН

Субъективные КН (СКН), или субъективное снижение познавательных функций, у пожилых людей диагностируют, когда имеются только их жалобы на ухудшение памяти и других когнитивных функций по сравнению с более высоким исходным уровнем, но ни один даже самый чувствительный нейропсихологический тест не подтверждает объективное когнитивное снижение, хотя проблема может быть весьма актуальна для самого пациента и совершенно незаметна для окружающих.

СКН все чаще рассматривают как потенциальный показатель самых ранних стадий когнитивного снижения и возможного их прогрессирования до деменции [14–19]. Более того, появляются свидетельства ассоциации СКН с биомаркерами БА и нейровизуализационными признаками, такими как атрофия серого вещества [20–22], гипометаболизм [23] и отложение бета-амилоида [24–26], в отсутствие объективной когнитивной дисфункции или депрессии. Учитывая, что в ряде исследований подтверждена роль СКН в качестве фактора риска развития БА у части пациентов, были разработаны *диагностические критерии синдрома СКН* (Subjective cognitive decline initiative working group–2014):

- жалобы на стойкое ухудшение по сравнению с прошлым умственной работоспособности, возникшее без видимой причины;
- отсутствие отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики БА и других дементирующих заболеваний с КН;
- отсутствие связи когнитивных жалоб с установленным диагнозом неврологического или психиатрического заболевания или интоксикацией [27].

Диагностика

Диагностика недементных КН включает в себя сбор анамнеза, тщательную оценку жалоб и степени независимости пациента в повседневной жизни с обязательной верификацией наличия КН с помощью нейропсихологического обследования. Показатели нейропсихологических тестов сравнивают с таковыми у лиц контрольной группы соответствующего возраста без жалоб на нарушения памяти (в идеале следует учитывать и полученное пациентом образование). Оценка КН легкой степени, особенно когда жалобы пациентов не подтверждаются результатами нейропсихологического обследования, сопряжена с определенными сложностями, так как у пациента могут иметь место СКН или УКН, побочное действие принимаемых лекарственных препаратов, эмоциональные нарушения.

Жалобы когнитивного характера, которые могут предъявлять пациенты, включают в себя ухудшение памяти, повышенную забывчивость, снижение концентрации внимания при умственной нагрузке, повышенную утомляемость, трудности подбора нужного слова при разговоре, «несвежую голову», «туман в голове». У больных с синдромом СКН и даже УКН часто присутствуют расплывчатые и субъективные симптомы снижения когнитивных функций, которые трудно дифференцировать от снижения производительности памяти у пожилых людей. Считается, что наи-

более распространенным симптомом является снижение памяти, в частности амнестический тип УКН. Однако в некоторых исследованиях показано, что в большинстве случаев УКН затрагивает несколько сфер когнитивной деятельности [14, 28]. Менее частые симптомы включают речевые нарушения (например, трудности при подборе слов), снижение концентрации внимания и ухудшение зрительно-пространственных навыков (например, дезориентация в знакомой обстановке) в отсутствие моторных и сенсорных нарушений. Разграничить чисто когнитивные симптомы и симптомы, обусловленные различной степенью сенсорной депривации (например, потерей слуха или остроты зрения), которые могут наблюдаться у одного пациента, бывает очень сложно.

Депрессия – распространенное расстройство у пожилых людей (примерно 15%), которое часто сопровождается расплывчатыми соматическими симптомами, тревожностью и жалобами на неспособность сосредоточиться и плохую память. Эти пациенты обычно отрицают снижение фона настроения, но часто жалуются на нарушение сна, ангедонию, потерю аппетита и отсутствие мотивации. Депрессия может сопровождаться когнитивной дисфункцией, которая регрессирует при успешном лечении эмоциональных расстройств. Связь между депрессией и БА сложна и неоднозначна. Данные Фрамингемского исследования свидетельствуют об эпидемиологической ассоциации: риск развития БА и деменции увеличивается на 50% у пациентов, имевших депрессию в начале исследования [29]. Во время последующего 17-летнего наблюдения у 21,6% участников, которые имели депрессию в начале исследования, развилась деменция по сравнению с 16,6% лиц без эмоциональных нарушений. В другом исследовании отмечено особое пагубное влияние депрессии: один эпизод депрессии в анамнезе увеличивал риск развития деменции на 87–92%, а 2 эпизода и более – почти в 2 раза (но они не влияли на риск развития УКН) [30]. Таким образом, обязательным является скрининг эмоциональных нарушений у пожилых пациентов с когнитивными жалобами с использованием общепринятых шкал депрессии и тревоги (шкала депрессии Бека, госпитальная шкала депрессии и тревоги, шкала депрессии Гамильтона, шкала тревожности Спилберга).

Для проведения нейропсихологического тестирования следует применять методики, направленные на оценку памяти, управляющих лобных и других когнитивных функций, которые имеют возрастные нормативы. Распространенные скрининговые шкалы для оценки когнитивных функций, такие как краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), могут быть недостаточно чувствительны на стадии недементных КН. Более информативной является монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa-тест), с помощью которой можно диагностировать УКН. Для диагностики СКН следует использовать только стандартные нейропсихологические тесты на отдельные когнитивные функции (память, внимание, речь, праксис и др.) [14, 15]. Однако невозможно оценить степень тяжести КН, основываясь только на результатах нейропсихологических тестов. Ключевой критерий – самостоятельность пациента в повседневной жизни, наличие социальной, бытовой и профессиональной дезадаптации – можно оценить после беседы с родственниками пациента. При наличии вы-

раженных затруднений хотя бы в одной из перечисленных сфер должен быть поставлен диагноз деменции. При УКН пациент может испытывать незначительные затруднения в некоторых сферах по сравнению с прошлым опытом, но эти затруднения не ограничивают его независимость. Легкие КН не влияют на самостоятельность пациента и не вызывают дезадаптации.

Обязательным в диагностике КН является проведение нейровизуализационных исследований, предпочтительно МРТ, для верификации органического поражения головного мозга. Цель нейровизуализационных исследований – выявление атрофических изменений в гиппокампе и височной доле головного мозга, лакунарных инфарктов, перивентрикулярного и субкортикального лейкоареоза, постинсультных изменений, а также исключение потенциально обратимых причин когнитивного снижения (опухоли, хроническая субдуральная гематома и т. п.). Примерно у 5% пациентов КН потенциально обратимы, поэтому в ряде случаев необходимо проведение лабораторных тестов и дополнительных параклинических методов диагностики. Причинами потенциально обратимых КН могут быть дефицит гормонов щитовидной железы, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, витамина D, гипергомостеинемия, диметаболические нарушения при сахарном диабете, почечной и печеночной недостаточности.

Биомаркеры БА, изученные за последние два десятилетия, можно разделить на два класса: 1) накопления амилоида и тау-протеина в головном мозге, изменения объема мозга и снижение обмена веществ в мозге, подтвержденные методами нейровизуализации, и 2) содержание соответствующих белков в цереброспинальной жидкости. В начале этого года в докладе «Факты и цифры болезни Альцгеймера-2017» [31] Ассоциация болезни Альцгеймера и связанных с ними расстройств (ADDA) предложила включить исследование биомаркеров в критерии БА 1984 г., установленные Национальным институтом неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINCDS). Выявление этих биомаркеров у пациентов с нормальными показателями когнитивных функций и УКН позволят диагностировать доклиническую стадию БА и как можно раньше начать профилактические и терапевтические мероприятия. Возможно, это позволит перевести БА из разряда заболеваний, ведущих к бесповоротной потере когнитивных функций, независимости пациента и смерти, в разряд хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, СПИД или некоторые виды рака, которые можно оптимально контролировать с помощью раннего вмешательства [31].

Лечение

В настоящее время не разработано четких рекомендаций по лекарственной терапии недементных КН. Доказана важная роль коррекции всех сосудистых факторов риска, подразумевающей адекватную антигипертензивную терапию, прием статинов при гиперлипидемии, антиагрегантных препаратов после инфаркта миокарда и инсульта, непрямых антикоагулянтов при фибрилляции предсердий, жесткий контроль уровня сахара в крови при сахарном диабете [32, 33]. Результаты исследования с участием 361 пациента с БА, сосудистой или смешанной деменцией свидетельствуют, что прием центрально действующих ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента может снизить

скорость ухудшения когнитивных функций у больных с деменцией, независимо от уровня артериального давления (АД) [34]. При назначении антигипертензивной терапии пациенту с КН следует оценивать наличие и степень атеросклеротического поражения прецеребральных и церебральных сосудов. Если имеются множественные, пусть и гемодинамически незначимые, атеросклеротические бляшки, не следует стремиться к достижению нормотензии, в ряде случаев допустим уровень АД 140–150/85–90 мм рт. ст. Исследование University of Michigan Health and Retirement Study с участием более 5000 пожилых людей показало, что агрессивное снижение АД у пациентов старше 65 лет уже не имело никаких дополнительных преимуществ в плане профилактики инсульта и сердечно-сосудистых событий, напротив, увеличивался риск падений [35].

Чрезвычайно важна коррекция имеющихся эмоциональных нарушений, высокая распространенность которых отмечается у пожилых людей. При выборе антидепрессантов следует помнить, что трициклические антидепрессанты обладают большим количеством неблагоприятных побочных эффектов вследствие холинолитических свойств и могут даже усугублять КН. Следует отдавать предпочтение современным антидепрессантам из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, серотонина и норадреналина.

Еще один важный элемент профилактики прогрессирования КН – это своевременная коррекция нарушений слуха и зрения (консультация сурдолога, подбор слухового аппарата, операции по поводу катаракты и подбор очков). Сенсорная депривация ухудшает состояние когнитивных функций и способствует быстрому прогрессированию КН вплоть до деменции [36–39].

Доказанной можно считать роль умеренной физической нагрузки в середине жизни и сохранение длительной, желательной пожизненной, интеллектуальной активности для профилактики развития и прогрессирования КН. Наиболее полезными представляются занятия йогой, медитация, танцы, пение, всевозможные увлечения (хобби), занятия ремеслами, пользование компьютером, активное участие в социальной жизни [40–42].

Предполагается, что наиболее эффективно предотвратить развитие и прогрессирование недементных КН позволяет воздействие сразу на несколько факторов риска посредством увеличения физической активности, коррекции диеты, сосудистых факторов риска, а также проведения когнитивных тренировок. Эти данные находят подтверждение в первом подобном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER), которое проводится под руководством профессора Мии Кивипелто из Каролинского института в Стокгольме, Швеция [43]. В исследование были включены 1260 жителей Финляндии в возрасте от 60 до 77 лет, которые рандомизированы в группу многодоменного вмешательства или контрольную группу, которая получала только регулярные медицинские советы. Участники не имели существенных КН, но обладали несколькими факторами риска их развития. В группе вмешательства программа была сосредоточена на четырех основных областях: физические упражнения, рекомендации

по питанию (на основе финских рекомендаций по питанию), предоставляемые диетологами, когнитивный тренинг и управление метаболическими и сосудистыми факторами риска (на основе национальных руководящих принципов), что включало регулярные измерения АД, массы тела, индекса массы тела, окружности талии и бедра, медицинские осмотры, а также рекомендации по изменению образа жизни.

Через 2 года в группе вмешательства было отмечено улучшение на 25% общего когнитивного балла (глобального показателя когнитивных функций – z) по сравнению с контрольной группой (p=0,03). Преимущество было особенно заметно в таких областях, как способность к обработке информации (улучшение на 150%; p=0,029) и исполнительные функции (улучшение на 83%; p=0,039), по сравнению с контролем.

В настоящий момент стратегия выбора лекарственной терапии КН определяется степенью их тяжести. При деменции различной этиологии (БА, сосудистая и смешанная деменция, деменция с тельцами Леви) рекомендован прием только ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы и мемантина [44]. Однако, как показали многочисленные исследования, на этапе недементных КН указанные препараты недостаточно эффективны, выраженность побочных эффектов превышает потенциальную терапевтическую пользу, не происходит замедления прогрессирования УКН до деменции [45–47]. Поэтому при лечении СКН и УКН наиболее активно используются вазоактивные и нейрометаболические препараты, которые можно считать патогенетической терапией недементных когнитивных нарушений, особенно сосудистой этиологии.

Высококонцентрированный экстракт Гинкго билоба¹ является хорошо изученным препаратом с доказанной клинической эффективностью при нарушениях памяти и внимания у пожилых пациентов. Гинкго билоба – стандартизированный экстракт реликтового растения гинкго билоба, который содержит флавоноиды, терпены, лактоны и гинкголовые кислоты [48] и обладает антиоксидантными свойствами, способностью активировать метаболизм нейронов, улучшать реологические свойства крови и микроциркуляцию, что способствует улучшению мозгового кровообращения. Было продемонстрировано, что экстракт EGB761® обладает антиокислительной активностью, способствует повышению устойчивости к гипоксии и улучшает реологию крови путем увеличения гибкости форменных элементов крови, влияя на уровень нейротрансмиттеров, повышает нейропластичность, обладает нейропротективными свойствами и стимулирует нейрогенез в гиппокампе [49–52].

В клинических испытаниях, проведенных на большом числе пациентов, показано, что назначение EGB761® пожилым людям с СКН и УКН способствует улучшению самочувствия и уменьшению КН и эмоционально-аффективных расстройств, улучшению выполнения нейропсихологических тестов, нормализации биоэлектрической активности головного мозга. Метаанализ 10 систематических обзоров, включающих пациентов с БА, сосудистой деменцией, смешанной деменцией, УКН, продемонстрировал улучшение когнитивных функций, нейропсихических симптомов, повседневной активности [53]. Высокого качества РКИ продемонстрировало, что экстракт EGB761® улучшил состоя-

¹Танакан® (EGB761®), «Ипсен Фарма», Франция.

ние когнитивных функций и качество жизни у пациентов с ЛКН по сравнению с плацебо [54].

Эффективность танакана при недементных КН изучалась в крупномасштабном проспективном рандомизированном исследовании GiudAge (Gingko biloba Usefulness on the Incidence of Age-related dementia), в котором 2820 пациентов старше 70 лет с СКН, ЛКН или УКН наблюдались в течение 5 лет и принимали танакан или плацебо. Конечной точкой было снижение заболеваемости деменцией в общей популяции пациентов, получавших танакан. Эта точка не была достигнута, тем не менее анализ отдельных подгрупп показал, что применение препарата достоверно снижало число вновь выявленных случаев деменции у пациентов-мужчин, а также у мужчин и женщин при непрерывном лечении не менее 4 лет [55]. Эти данные соответствуют современным представлениям о том, что органические изменения начинаются в головном мозге задолго до клинического дебюта деменции, поэтому предпочтительно наиболее раннее назначение нейропротективной терапии и ее длительное непрерывное проведение в группах риска.

В исследовании RAQIUD участвовали 3777 пациентов старше 65 лет, проживающих на юге Франции, которых наблюдали в течение 20 лет [56]. За время наблюдения нейropsychологическое обследование проводилось 9 раз с промежутками в 2–3 года. 589 пациентов во время хотя бы одного визита к врачу сообщили, что принимают танакан, 149 — пираретам, 63 — танакан и пираретам, а 2874 пациента не получали в течение всего срока наблюдения нейрометаболической или вазоактивной терапии. Было установлено, что когнитивные функции снижались в среднем на 3–4 балла по КШОПС, но темпы снижения зависели от характера проводимой терапии. Наиболее медленно когнитивные

функции снижались в группе танакана, в которой даже через 20 лет показатель КШОПС был >24 баллов, т. е. выше формального показателя, соответствующего деменции.

Результаты наших исследований показывают, что включение танакана в комбинированную терапию у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) позволяет значительно улучшить их самочувствие [57]. Только нормализация АД на фоне антигипертензивной терапии нередко не сопровождается улучшением самочувствия, что может снизить приверженность пациентов длительному приему антигипертензивных препаратов [58]. По данным развернутого нейropsychологического исследования, у пациентов с АГ на фоне приема танакана по 120 мг/сут в течение 2 мес наблюдается улучшение состояния когнитивных функций, проявляющееся в статистически значимом улучшении показателей нейropsychологических тестов [57]. После курса лечения у большинства пациентов с АГ уменьшилась степень выраженности эмоциональных расстройств (показатели депрессии по шкале Бека и личностной тревожности по шкале Спилбергера). Эти эффекты по сравнению с улучшением когнитивных функций проявлялись медленнее и достигли статистически значимых величин через 2 мес лечения [57].

Помимо улучшения памяти, отмечено улучшение эмоционального состояния больных, что связано с мягким психотропным действием танакана, характеризующимся сочетанием стимулирующего и противотревожного эффектов, способностью улучшать сон и состояние вегетативной нервной системы. Показаны хорошая переносимость препаратов танакана даже при длительном лечении, небольшое количество побочных эффектов, хорошая совместимость с препаратами, назначаемыми для коррекции сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Schaller S, Mauskopf J, Kriza C, et al. The main cost drivers in dementia: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Feb;30(2):111-29. doi: 10.1002/gps.4198. Epub 2014 Oct 16.
- Wimo A, Jönsson L, Bond J, et al. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):1-11.e3. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.006.
- Busse A, Hensel A, Gühne U, et al. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2176-85.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Захаров ВВ. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;(9):43-7. [Zakharov VV. Dopaminergic and noradrenergic therapy of cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;(9):43-7. (In Russ.)].
- Petersen RS, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183-94.
- Petersen RS, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
- 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.
- Захаров ВВ, Парфенов ВА, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 192 с. [Zakharov VV, Parfenov VA, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2015. 192 p.]
- Захаров ВВ. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):16-21. [Zakharov VV. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):16-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-376
- Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(Прил 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive impairments in neurological clinic. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(Pril 1):4-12. (In Russ.)].
- Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010 Jan;6(1):11-24. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002.
- Jessen F, Wiese B, Bickel H, et al for the AgeCoDe Study Group. Prediction of dementia in primary care patients. *PLoS One*. 2011 Feb 18; 6(2):e16852. doi: 10.1371/journal.pone.0016852.
- Dufouil C, Fuhrer R, Alperovitch A. Subjective cognitive complaints and cognitive decline: Consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):616-21.
- Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Dec;130(6):439-51. doi: 10.1111/acps.12336. Epub 2014 Sep 13.
- Jessen F, Feyen L, Freymann K, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging*. 2006 Dec;27(12):1751-6. Epub 2005 Nov 23.

21. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):834-42.
22. 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.
23. 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. Epub 2007 Aug 27.
24. 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.
25. 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.
26. van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YA, et al. Cerebrospinal fluid Aβ42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimers Dement*. 2013 Sep;9(5):481-7. doi: 10.1016/j.jalz.2012.08.004. Epub 2012 Dec 8.
27. Jessen F, Amariglio RE, van Bortel M, et al; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-1) 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.
28. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Клиническая геронтология. 2005;11(9):38-9. [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38-9. (In Russ.)].
29. 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.
30. 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.
31. Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*. 2017;13:325-73.
32. 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. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;(1):46-51. (In Russ.)].
33. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
34. Gao Y, O'Caioimh R, Healy L, et al. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open*. 2013 Jul 25;3(7). pii: e002881. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002881. Print 2013.
35. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
36. Amieva H, Ouvreard C, Giulioi 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Andel 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.
42. Ahlskog 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.
43. 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
44. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. 85 с.
45. Russ TC, Morling JM. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD009132. doi: 10.1002/14651858.CD009132.pub2.
46. Diniz BS, Pinto JA, Gonzaga MC. 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.
47. 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.
48. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998 Nov;55(11):1409-15.
49. DeFeudis FV, and Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets*. 2000 Jul;1(1):25-58.
50. Tchanchou F, Lacor PN, Cao Z, et al. Stimulation of neurogenesis and synaptogenesis by bilobalide and quercetin via common final pathway in hippocampal neurons. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(4):787-98. doi: 10.3233/JAD-2009-1189.
51. Tchanchou F, Xu Y, Wu Y, Christen Y et al. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2007 Aug;21(10):2400-8. Epub 2007 Mar 13.
52. Altamura C, Scarscia F, Quattrocchi CC, et al. Regional MRI diffusion, white-matter hyperintensities, and cognitive function in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Clin Neurol*. 2016 Apr;12(2):201-8. doi: 10.3988/jcn.2016.12.2.201.
53. Zhang HF, Huang LB, Zhong YB, et al. An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2016 Dec 6;8:276. doi: 10.3389/fnagi.2016.00276. eCollection 2016.
54. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, et al. Effects of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neurosci. Med*. 2011;(2):48-56.
55. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):851-9. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70206-5. Epub 2012 Sep 6.
56. Amieva H, Meillon C, Helmer C, et al. Ginkgo biloba extract and long term cognitive decline: a 20 years follow up population based study. *PLoS One*. 2013;8(1):e52755. doi: 10.1371/journal.pone.0052755. Epub 2013 Jan 11.
57. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Лечение танаканом неврологических расстройств у больных с артериальной гипертензией. Русский медицинский журнал. 2005;(22):1462-5. [Parfenov VA, Starchina YuA. Tanakan in the treatment of neurological disorders in patients with arterial hypertension. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;(22):1462-5. (In Russ.)].
58. Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные функции и эмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, на фоне антигипертензивной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;(15):39-44. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive function and emotional status of stroke patients on the background of antihypertensive therapy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(15):39-44. (In Russ.)].

Поступила 10.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.