Кулеш А.А., Шестаков В.В.
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия
614990, Пермский край, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Современные подходы к диагностике и лечению большого нейрокогнитивного расстройства

В DSM-5 термин «деменция» был заменен на понятие «большое нейрокогнитивное расстройство» (БНКР), что позволило уменьшить стигматизацию пациентов и сфокусировать внимание специалистов не на дефицитарных симптомах, а на сохранных способностях больных. В ближайшие 35 лет в мире прогнозируется увеличение числа пациентов с БНКР почти в 3 раза. В статье рассматриваются понятие, эпидемиология и этиологическая структура синдрома. Подробно охарактеризована болезнь Альцгеймера (БА), которая служит причиной БНКР в 50–70% случаев. Представлены актуальные диагностические критерии и клиническая картина заболевания. Наличие раннего и значимого нарушения эпизодической памяти как изолированного, так и в сочетании с другими когнитивными и поведенческими изменениями отражает основной клинический фенотип БА. Все большее применение в научных исследованиях и рутинной практике находят магнитно-резонансная морфометрия, позитронно-эмиссионная томография с индикатором амилоида, а также оценка содержания бета-амилоида и тау-протеина в спинномозговой жидкости. Рассмотрено медикаментозное и немедикаментозное лечение БНКР. Проанализированы применение акатинола мемантина при данном расстройстве, а также вопросы комплексного ведения пациентов с выраженным нарушением когнитивных функций.

Ключевые слова: *большое нейрокогнитивное расстройство; болезнь Альцгеймера; акатинол мемантин.*
Контакты*: Алексей Александрович Кулеш;* ***aleksey.kulesh@gmail.com***
Для ссылки: *Кулеш АА, Шестаков ВВ. Современные подходы к диагностике и лечению большого нейрокогнитивного расстройства. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):4–9.*

Current approaches to diagnosing and treating major neurocognitive disorder

Kulesh A.A., Shestakov V.V.
Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia
26, Petropavlovskaya St., Perm, Perm Territory 614990

The fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) replaces the term «dementia» with «major neurocognitive disorder» (MNCD), which can reduce the stigmatization of patients and focus the attention of specialists on the preserved abilities of patients rather than deficit symptoms. In the next 35 years, the number of patients with MNCD in the world is predicted to almost triple. The article considers the concept, epidemiology, and etiological pattern of this syndrome. It characterizes in detail Alzheimer's disease (AD) that is a cause of MNCD in 50–70% of cases. The current diagnostic criteria and clinical presentations of the disease are given. The presence of early and significant episodic memory disorders as both alone or concurrent with other cognitive and behavioral changes reflects the main clinical phenotype of AD. Magnetic resonance morphometry, amyloid positron emission tomography, and estimation of cerebrospinal fluid β-amyloid and tau protein levels find increasing applications in research and routine practice. Drug and non-drug treatments for MNCD are considered. The use of akatinol memantine to treat this disorder and the issues related to the comprehensive management of patients with severe cognitive impairment are analyzed.

Keywords: *major neurocognitive disorder; Alzheimer's disease; akatinol memantine.*
Contact: *Aleksey Aleksandrovich Kulesh;* ***aleksey.kulesh@gmail.com***
For reference: *Kulesh AA, Shestakov VV. Current approaches to diagnosing and treating major neurocognitive disorder. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(4):4–9.*
DOI*: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-4-9*

Деменция охватывает ряд неврологических заболеваний, характеризующихся когнитивными нарушениями (КН), которые затрудняют социальное и/или профессиональное функционирование пациента, нарушают его ежедневную активность [1]. В 5-й редакции Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) термин «деменция» был заменен на понятие «большое нейрокогнитивное расстройство» (БНКР), что связано с необходимостью уменьшить стигматизацию пациентов и сфокусировать внимание специалистов не на дефицитарных симптомах, а на сохранных способностях больных в целях их реабилитации и социализации [2].

В 2015 г. в мире насчитывалось 47 млн больных с БНКР, к 2030 г. прогнозируется увеличение числа таких случаев до 75 млн, а к 2050 г. – до 131 млн [3]. Стандартизированная по возрасту распространенность БНКР в мире у лиц старше 60 лет составляет 5–7% [1]. Увеличение числа пациентов с БНКР в будущем неизбежно вследствие возрастания продолжительности жизни, что делает БНКР глобальной приоритетной проблемой.

Таблица 1. *Критерии DSM-5 для диагностики БНКР*

А. Наличие значимого когнитивного снижения по сравнению с предыдущим уровнем в одной или более когнитивных сферах (внимание, регуляторные функции, обучение и память, речь, перцептуально-моторная или социальная когниция) на основании: 1) обеспокоенности пациента, другого осведомленного лица или врача ***и*** 2) существенного нарушения когнитивных функций, которое предпочтительно должно быть документировано при стандартизированном нейропсихологическом тестировании или, при его отсутствии, в процессе количественной клинической оценки
Б. Когнитивный дефицит нарушает независимость в повседневной активности (как минимум, требуется помощь в комплексной активности, например при оплате счетов или приеме лекарств)
В. Когнитивный дефицит не связан с делирием
Г. Когнитивный дефицит не может быть лучше объяснен другими психическими заболеваниями (например, большой депрессией или шизофренией)

В этиологии БНКР доминирует болезнь Альцгеймера (БА), которая служит причиной 50–70% случаев грубых КН. Помимо КН, нейропсихологический паттерн которых определяется подлежащим заболеванием, синдром характеризуется широким спектром психотических и поведенческих нарушений. Ряду нейродегенеративных заболеваний присущи также другие неврологические нарушения, в частности синдром паркинсонизма, нарушение ходьбы, дисфагия, глазодвигательные расстройства и др. [1].

Диагностика БНКР складывается из оценки следующих сфер: когнитивные функции, функциональный статус, настроение и поведение [4]. Основными критериями диагностики БНКР являются критерии DSM-5 (табл. 1) [2].

Как уже было отмечено, ведущую роль в этиологии БНКР играет БА (в среднем 60% случаев), вторую позицию (10%) занимает сочетание БА и сосудистой деменции (СоД), примерно по 5% приходится на чистую СоД, лобно-височную деменцию (ЛВД), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), на последнем месте стоят редкие причины – сочетанная деменция и др. [5]. Ключевые клинические маркеры данных вариантов БНКР представлены в табл. 2 [4].

Деменция подразделяется на корковую, подкорковую и смешанную (корково-подкорковую). Для корковой деменции характерны симптомы первичного поражения коры головного мозга (амнезия, афазия, апраксия и агнозия), и она объединяет такие причины, как БА, ЛВД и задняя корковая атрофия. Подкорковая деменция впервые описана при прогрессирующем надъядерном параличе, а затем при других заболеваниях, поражающих базальные ганглии или белое вещество головного мозга. Смешанный тип деменции наблюдается преимущественно при ДТЛ и сочетании БА с цереброваскулярной патологией [5].

БА (БНКР вследствие БА)

По эпидемиологическим данным, в нозологической структуре деменции превалирует БА, однако, согласно результатам аутопсии, большинство пациентов имеют смешанную деменцию, обусловленную сочетанием нейродегенеративной и сосудистой патологии. Среди всех случаев БА вариант с дебютом до 65 лет составляет лишь 5%, как правило, является наследственным и связан с мутацией гена белка предшественника амилоида (APP) пресенилина-1 (PSEN1) или пресенилина-2 (PSEN2). Пациенты со спорадической БА обычно имеют неотягощенный семейный анамнез. Поздняя форма заболевания (после 65 лет) считается основной, на нее приходится 95% случаев БА. Продолжительность жизни таких пациентов после установления диагноза составляет от 3 до 9 лет [6], причем длительность ранней стадии – всего 1–2 года. Более чем у 50% больных стадия тяжелой деменции наблюдается уже в первые 3 года болезни [7].

Развитие БА обусловлено сочетанием генетических и средовых факторов. Несмотря на увеличение риска развития заболевания на протяжении жизни, у трети лиц старче-

Таблица 2. *Ключевые клинические маркеры основных причин БНКР*

Клинический признак	Наиболее вероятное заболевание	Другие возможные причины
Значимое снижение памяти	БА	Побочный эффект медикаментов, ДТЛ, СоД, депрессия, хроническая травматическая энцефалопатия
Паркинсонизм	ДТЛ	Болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, СоД, ЛВД, нормотензивная гидроцефалия, хроническая травматическая энцефалопатия, болезнь Крейтцфельда–Якоба
Зрительные галлюцинации, в которых появляются люди и/или животные	ДТЛ	БА (мнестические искажения и неправильные представления)
Поведенческие и/или регуляторные нарушения	ЛВД, БА	СоД, ДТЛ, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, нормотензивная гидроцефалия, хроническая травматическая энцефалопатия, первичное психическое заболевание
Нарушение речи	ЛВД (ППА), БА	Прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, СоД

Примечание. ППА – первичная прогрессирующая афазия.

ского возраста выявляются характерные для БА невропатологические изменения, не приводящие к развитию БНКР [8]. Это может быть связано с наличием компенсаторных факторов, таких как высокий уровень образования, социальная занятость, сердечно-сосудистое здоровье, составляющих основу церебрального резерва [9]. К основным факторам риска БА относятся пожилой и старческий возраст, генетическая предрасположенность (семейный анамнез, аллель *APOE ε4*), сосудистые и метаболические нарушения, неправильный образ жизни (гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем), в том числе питание (насыщенные жирные кислоты, гипергомоцистеинемия, дефицит витаминов B_6, B_{12} и фолиевой кислоты), а также депрессия и некоторые инфекции. Протективную функцию в отношении развития заболевания выполняют психосоциальные особенности (высокое образование и социально-экономический статус, сложность работы, социальные связи), физическая активность, малое и умеренное потребление алкоголя, средиземноморская диета и контроль сердечно-сосудистых факторов риска [10, 11].

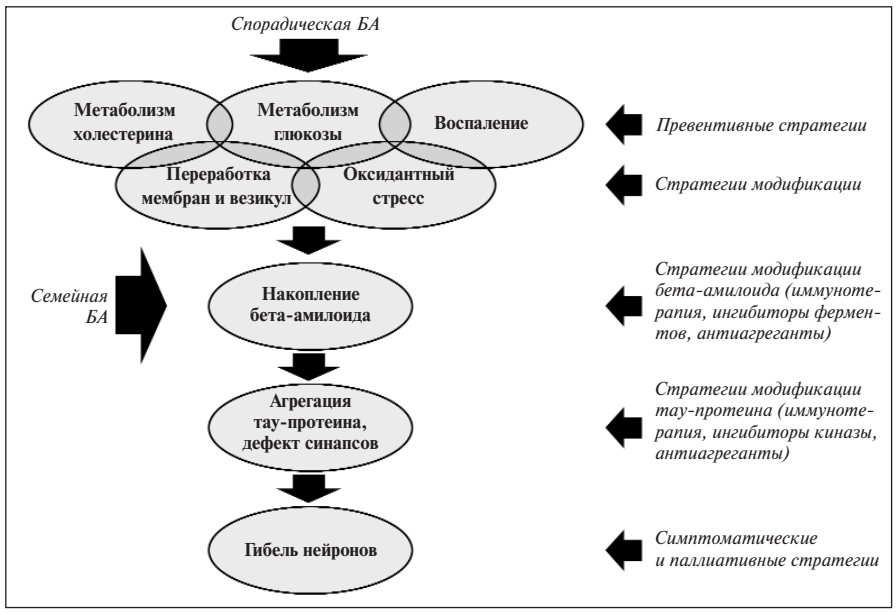

Схема патогенеза БА и потенциально применимые терапевтические стратегии

Существует несколько теорий патогенеза БА. Основной считается теория амилоидного каскада. В качестве ключевого звена патогенеза рассматривается формирование амилоидных бляшек за счет накопления бета-амилоида и нейрофибриллярных клубочков вследствие отложения тау-протеина с развитием холинергического дефицита, гибелью синапсов и нейронов [12]. Схема патогенеза БА и потенциально применимые терапевтические стратегии представлены на рисунке [1].

БА – медленно развивающееся заболевание с длительным доклиническим периодом, за которым следует продромальная фаза с умеренно выраженными симптомами. В настоящее время клинический диагноз устанавливается, как правило, на стадии БНКР. Основанием для диагностики БНКР вследствие БА является значительное снижение, по крайней мере, в двух когнитивных сферах, в том числе памяти [2].

К основным исследовательским диагностическим критериям заболевания относятся критерии National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS–ADRDA), критерии National Institute on Aging–Alzheimer's Association (NIA–AA) и пересмотренные критерии International Working Group (IWG-2; табл. 3). Концептуальные изменения последних лет связаны с включением биомаркеров и критериев додементной стадии БА [13, 14].

Таким образом, наличие раннего и значимого нарушения эпизодической памяти как изолированного, так и в сочетании с другими когнитивными и поведенческими изменениями отражает ключевой клинический фенотип заболевания. Постепенно прогрессирующее снижение памяти должно наблюдаться не менее 6 мес и оцениваться при помощи отсроченного воспроизведения с предварительным кодированием. Критерии исключения типичной БА: острое начало, раннее развитие нарушений походки, судорог и поведенческих нарушений, очаговый неврологический дефицит, ранние экстрапирамидные симптомы и галлюцинации, флюктуации когнитивных функций, наличие большой депрессии, цереброваскулярного заболевания или иного значимого поражения головного мозга [4, 15].

Также в IWG-2-критериях БА, помимо типично амнестического, выделены три атипичных фенотипа заболевания: задний, логопенический и лобный. *Задний вариант* подразделяется на затылочно-височный (наличие ранних

Таблица 3. *Исследовательские диагностические критерии БА (IWG-2)*

Диагностика при отсутствии симптомов	*Бессимптомный риск:* нормальные когнитивные функции при наличии одного из патофизиологических маркеров БА (↓бета-амилоид 42 и ↑тау-протеин Т или Р в ЦСЖ или позитивная амилоид-ПЭТ) *Досимптомная БА:* нормальные когнитивные функции при наличии аутосомно-доминантной мутации, связанной с развитием БА
Диагностика КН вследствие БА (продромальная стадия)	*Продромальная БА*: амнестический синдром гиппокампального типа или особый фенотип, сочетающийся с атипичной БА, при наличии одного из патофизиологических маркеров БА
Диагностика деменции вследствие БА	*Деменция при БА:* нарушение эпизодической памяти или атипичный фенотип БА с нарушением повседневной активности и наличием патофизиологического маркера БА

Примечание. ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; ПЭТ – позитронно- эмиссионная томография.

доминирующих и прогрессирующих нарушений зрительно-перцептивных функций или зрительной идентификации предметов, символов, слов или лиц) и бипариетальный (зрительно-пространственные нарушения, синдром Герстманна, синдром Балинта, конечностная апраксия или неглект). Ключевыми особенностями *логопенического варианта* являются трудности в подборе слов и повторении предложений при сохранных семантической, синтаксической и моторной составляющих речи. *Лобный вариант* БА отличается наличием поведенческих нарушений, включая связанные с первичной апатией или расторможенностью, а также доминирование регуляторных нарушений. При одновременном наличии клинических и патофизиологических маркеров БА в сочетании с анамнестическими, клиническими признаками цереброваскулярного заболевания и данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно установить диагноз смешанной БА [14].

С точки зрения нейропсихологической диагностики БА использование таких скрининговых шкал, как краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС – Mini Mental State Examination, MMSE), монреальская когнитивная шкала, когнитивная часть оценочной шкалы БА (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, ADAS-Cog), обязательно должно быть дополнено анализом отдельных когнитивных сфер для понимания их вовлеченности в патологический процесс и ответа на терапию, а также установления клинического подтипа заболевания. Не менее важна оценка функциональной сферы с помощью индекса активности повседневной жизни (Instrumental Activities of Daily Living, IADLs).

Основными нейропсихическими симптомами БНКР служат ажитация, психоз и снижение настроения. Ажитация включает проявления агрессии, раздражительности, нетерпеливости, крики, которые существуют в контексте дистресса или тревоги. Наиболее частые психотические симптомы представлены зрительными и слуховыми галлюцинациями, а также манией преследования. Психотические симптомы, наблюдаемые при деменции, значительно менее сложные, чем при функциональных психозах. Аффективные нарушения включают депрессию, тревогу и апатию [17].

Биомаркерная диагностика БА основана на идентификации ее ключевых патогенетических феноменов – внеклеточной агрегации бета-амилоида в виде амилоидных бляшек и внутриклеточной агрегации гиперфосфорилированного тау-протеина в виде нейрофибриллярных клубочков, что в итоге приводит к нейродегенерации и атрофии мозга. Для выявления данных феноменов могут быть использованы различные методы. Атрофия отделов мозга, связанных с развитием заболевания (например, гиппокампа), может быть оценена с помощью МРТ-морфометрии [18]. С этой целью могут быть использованы и визуальные рейтинговые шкалы [16]. Для изучения функциональной активности мозга возможно применение ПЭТ, которая позволяет оценить метаболизм глюкозы в мозге (FDG-PET) и церебральный кровоток, коррелирующие с когнитивными функциями. Нормальный результат FDG-PET позволяет практически полностью исключить диагноз нейродегенеративного заболевания [19]. Положительным считается результат FDG-PET при снижении метаболизма в височно-теменных отделах и задней цингулярной области, что указывает на БА [20]. Молекулярная ПЭТ (PiB-PET) также позволяет зафиксировать отложение амилоида в головном мозге [21]. Отрицательный результат амилоидной ПЭТ при наличии КН не характерен для БА, тогда как корковый амилоидоз может быть определен по данным исследования у 30% здоровых лиц старше 60 лет [22].

Исследование ЦСЖ позволяет выявить повышение концентрации общего тау-протеина (маркер аксональной дегенерации) и фосфорилированного тау-протеина (наличие нейрофибриллярных клубочков) при сниженном уровне бета-амилоида 42 (наличие амилоидных бляшек). При этом оценка метаболизма глюкозы с помощью ПЭТ, концентрация общего тау-протеина и атрофия по данным МРТ рассматриваются в качестве маркеров прогрессирования заболевания [1]. Наиболее информативна сочетанная оценка ликворных и нейровизуализационных биомаркеров [16]. Основная проблема заключается в отсутствии достаточной стандартизации использования биомаркеров.

Для лечения пациентов с БА одобрены две группы препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин и ривастигмин) и антагонист N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторов – мемантин (акатинол мемантин). Ингибиторы ацетилхолинэстеразы показаны на стадии легкой-тяжелой деменции, тогда как мемантин – на стадии умеренной-тяжелой деменции [1, 23].

Мемантин представляет собой неконкурентный модулятор NMDA-рецепторов, который нормализует глутаматергическую нейротрансмиссию и подавляет эксайтотоксичность [24]. Блокада NMDA-рецепторов может рассматриваться в качестве патогенетического направления в терапии деменции [5]. В метаанализе, выполненном R. McShane и соавт. [25], обобщены результаты трех крупных исследований, включавших пациентов с умеренной и тяжелой стадиями БА (MMSE 3–14 баллов), и трех исследований, проведенных у пациентов с легкой и умеренной стадиями БНКР, все исследования длились 6 мес. При умеренной и тяжелой стадиях БА было зафиксировано положительное влияние мемантина на когнитивные функции, ежедневную активность, нейропсихические проявления и глобальную оценку. Положительное действие на когнитивные функции, которое не затрагивало поведение и функциональный статус, было отмечено при легкой и умеренной стадиях БА.

В другом исследовании при лечении мемантином пациентов с легкой и умеренной сосудистой деменцией наблюдался положительный эффект в отношении когнитивных функций. Показано, что на стадии умеренной и выраженной БА целесообразно сочетание мемантина с антихолинэстеразными препаратами [26]. Мемантин может быть рекомендован при нарушениях поведения, агрессивности у пациентов с БНКР, что позволит не принимать нейролептики и другие психотропные средства, часто вызывающие ухудшение когнитивных функций [27].

По данным многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, мемантин хорошо переносится пациентами, различные побочные эффекты в большинстве исследований возникали не чаще, чем при приеме плацебо, и частота выхода пациентов из исследования при приеме мемантина не превышала таковую при использовании плацебо [28]. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения мемантина при различных вариантах БНКР, что подтверждают результаты рандомизированных исследований. Терапевтическая доза мемантина составляет 10 мг 2 раза в сутки, при этом лечение начинают с 5 мг

1 раз в сутки и каждую неделю дозу постепенно увеличивают на 5 мг, чтобы достичь терапевтической дозы. Для длительного применения удобна таблетка акатинола мемантина 20 мг, которую принимают всего 1 раз в день [5].

На последних стадиях клинической разработки находится ряд препаратов, адресованных лицам с риском развития БА. К ним относится Pioglitazone (ингибитор бета-секретазы, снижает продукцию амилоида) и три вида антиамилоидных моноклональных антител (пассивная иммунотерапия, усиление клиренса амилоида) – Solanezumab, Gantenerumab и Crenezumab. Завершение исследований данных препаратов планируется в 2019–2021 гг. Также проходят II, III и IV фазы клинических исследований препараты для лечения пациентов с симптомной, но додементной стадией БА: ингибиторы протеаз BACE 1 и 2 (снижают продукцию амилоида), ингибиторы глутаминил-циклазы (уменьшают агрегацию амилоида), антиамилоидные антитела и иммуноглобулин, агонисты GLP_1-рецепторов (снижают продукцию и отложение тау-протеина), модуляторы синаптической передачи (норадренергические, холинергические, ГАМК[1], NMDA) и препараты иного действия (бенофтиамин, инсулин, цилостазол, симвастатин). Все указанные выше группы препаратов и ряд других средств исследуются также на стадии БНКР [1].

Нелекарственная терапия БНКР.

К данному разделу лечения и реабилитации относятся когнитивный тренинг и тренирующие мозг игры, цель которых – предоставление пациенту стратегий улучшения когнитивных функций. Наиболее часто применяются метод безошибочного обучения и обучение навыкам улучшения отдельных аспектов когнитивных функций, например мнемоническим стратегиям.

Хотя эффективность когнитивного тренинга доказана для интеллектуально здоровых лиц старше 65 лет в исследовании Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly (ACTIVE) [29], результаты у пациентов с БКНР остаются противоречивыми. Эффективность когнитивного тренинга при БА была оценена в 11 небольших рандомизированных клинических исследованиях, лишь в 3 из которых продемонстрировано улучшение по глобальным когнитивным шкалам [30]. Самое большое исследование, посвященное когнитивной реабилитации, включало 69 пациентов с БА, смешанной деменцией, СоД и наличием >18 баллов по КШОПС. Комплексный когнитивно-реабилитационный подход состоял из недельных индивидуальных занятий с использованием обучающих стратегий и методов для изучения новой информации, поддержания внимания и концентрации, управления стрессом и использования соответствующих пособий. Внедрение данного подхода было связано со значительным улучшением рейтингов эффективности и удовлетворенности при достижении цели [31].

К новому направлению когнитивной реабилитации принадлежит когнитивная стимулирующая терапия, которая может применяться у пациентов с легким и умеренным БНКР и является групповым подходом, основанным на теоретических представлениях об ориентации на реальность и когнитивной стимуляции [32]. Работа с ухаживающими лицами выступает в качестве важнейшего аспекта лечения пациентов с БНКР. Родственник или другое ухаживающее лицо – полноправный член реабилитационной команды, так как может использовать когнитивные стимулирующие техники и корригировать поведенческие и психологические симптомы деменции [33]. К другим ключевым аспектам относится информирование пациентов и ухаживающих лиц (предоставление сведений о симптомах и причинах деменции, лекарственной терапии и других лечебных подходах, способах коррекции некоторых симптомов), что способствует уменьшению выраженности нейропсихических симптомов и улучшению качества жизни пациентов [34].

Таким образом, основными причинами БНКР служат БА, СоД и смешанная деменция, ЛВД и ДТЛ. Диагностика данных заболеваний остается преимущественно клинической (на основе неврологического и нейропсихологического обследования), тем не менее современные методы биомаркерной диагностики (исследование ЦСЖ, нейровизуализация) находят все большее применение и облегчают диагностику, особенно с учетом существования перекрестных клинических фенотипов. Специфическая медикаментозная профилактика заболеваний, относящихся к причинам БНКР, еще находится на стадии исследований, поэтому должны максимально интенсивно внедряться стратегии укрепления сердечно-сосудистого здоровья и когнитивного резерва. Медикаментозная коррекция когнитивных проявлений синдрома проводится при помощи антихолинэстеразных препаратов и мемантина. Мемантин эффективен и безопасен при различных вариантах БНКР, а также на разных стадиях его развития и может быть рекомендован при возникновении нейропсихических симптомов. Важное место в лечении пациентов с БНКР отводится когнитивному тренингу, поведенческим и психологическим методикам, а также работе с родственниками и ухаживающими лицами.

[1]ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(5):455-532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
3. Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
4. Andrew E, Budson MD, Solomon PR. Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia. 2nd ed. Elsevier Inc.; 2016. 248 p.
5. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 187 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2015. 187 p.]
6. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Nov;28(11):1109-24. doi: 10.1002/gps.3946. Epub 2013 Mar 22.
7. Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on

survival time and years of life lost in people with dementia. *Int Psychogeriatr.* 2012 Jul;24(7): 1034-45. doi: 10.1017/S1041610211002924. Epub 2012 Feb 13.
8. Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study. *Curr Alzheimer Res.* 2012 Jul;9(6):709-17.
9. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012 Nov; 11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422 (12)70191-6.
10. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011 Sep;10(9): 819-28. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2. Epub 2011 Jul 19.
11. Qiu C, Xu W, Fratiglioni L. Vascular and psychosocial factors in Alzheimer's disease: epidemiological evidence toward intervention. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):689-97. doi: 10.3233/JAD-2010-091663.
12. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med.* 2014 Aug;30(3): 421-42. doi: 10.1016/j.cger.2014.04.001. Epub 2014 Jun 12.
13. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
14. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614-29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
15. Парфенов ВА. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. Медицинский совет. 2015;(5):28-33. [Parfenov VA. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Meditsinskii sovet.* 2015;(5):28-33. (In Russ.)].
16. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):505-17. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1. Epub 2016 Feb
17. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, et al. and the Neuropsychiatric Syndromes Professional Interest Area of ISTAART. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. *Alzheimers Dement.* 2013 Sep;9(5):602-8. doi: 10.1016/j.jalz.2012.12.001. Epub 2013 Apr 3.
18. Braskie MN, Thompson PM. A focus on structural brain imaging in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Biol Psychiatry.* 2014 Apr 1;75(7):527-33. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.11.020. Epub 2013 Nov 28.
19. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, et al. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *Neuroimage Clin.* 2014 Oct 24;6:445-54. doi: 10.1016/j.nicl.2014.10.009. eCollection 2014.
20. Womack KB, Diaz-Arrastia R, Aizenstein HJ, et al. Temporoparietal hypometabolism in frontotemporal lobar degeneration and associated imaging diagnostic errors. *Arch Neurol.* 2011 Mar;68(3):329-37. doi: 10.1001/archneurol.2010.295. Epub 2010 Nov 8.
21. Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Langström B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010 Feb;6(2):78-87. doi: 10.1038/nrneurol.2009.217.
22. Marchant NL, Reed BR, DeCarli CS, et al. Cerebrovascular disease, beta-amyloid, and cognition in aging. *Neurobiol Aging.* 2012 May;33(5):1006.e25-36. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.001. Epub 2011 Nov 1.
23. Парфенов ВА, Науменко АА, Преображенская ИС. Лекарственные и нелекарственные методы лечения болезни Альцгеймера. Фарматека. 2015;(7):72-9. [Parfenov VA, Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Medicinal and non-medicinal methods of treatment of Alzheimer's disease. *Farmateka.* 2015; (7):72-9. (In Russ.)].
24. Butterfield DA, Pocernich CB. The glutamatergic system and Alzheimer's disease: therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2003;17(9): 641-52.
25. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2): CD003154.
26. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017 Jul 19. pii: S0140-6736(17)31363-6. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub ahead of print.
27. Парфенов ВА. Лечение дегенеративной и сосудистой деменции: возможности применения мемантина. Эффективная фармакотерапия. 2013;(47):24-30. [Parfenov VA. Treatment of degenerative and vascular dementia: possible use of memantine. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013;(47):24-30. (In Russ.)].
28. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging.* 2009;4:367-77. Epub 2009 Oct 12.
29. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et al; ACTIVE Study Group. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA.* 2006 Dec 20; 296(23):2805-14.
30. Spector A, Orrell M, Hall L. Systematic review of neuropsychological outcomes in dementia from cognition-based psychological interventions. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34(3-4):244-55. doi: 10.1159/000343931. Epub 2012 Nov 23.
31. Clare L, Linden DE, Woods RT, et al. Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: a single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 Oct; 18(10):928-39. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d5792a.
32. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Orrell M. Making a difference: An evidence-based group programme to offer Cognitive Stimulation therapy (CST) to people with dementia. London: Hawker Publications; 2006.
33. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry.* 2012 Sep;169(9):946-53. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11101529.
34. Corbett A, Stevens J, Aarsland D, et al. Systematic review of services providing information and/or advice to people with dementia and/or their caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012 Jun;27(6):628-36. doi: 10.1002/gps.2762. Epub 2011 Oct 28.

Поступила 30.10.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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