

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204

УДК: 616-03

Локшина А.Б.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Изучение когнитивных расстройств (КР) началось с более тяжелых форм — деменции, которая, как правило, является результатом достаточно долго протекающего патологического процесса. Ей предшествуют недементные когнитивные нарушения (включая синдром умеренных когнитивных расстройств — УКР), раннее выявление которых расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия и даже предотвращения дезадаптации в результате деменции. В статье проведен обзор современных публикаций по проблеме УКР. Особое внимание уделено вопросам диагностики и лечения этого клинически гетерогенного синдрома. Рассмотрены исторические вопросы изучения данного синдрома, приведены современные принципы его классификации и критерии диагностики, а также описаны основные аспекты ведения пациентов. Описаны результаты целого ряда российских и международных исследований синдрома УКР, в том числе проведено сравнение данных.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; недементные когнитивные расстройства; умеренные когнитивные расстройства

Для цитирования: Локшина А.Б. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ. *Российский журнал геронтологической медицины*. 2020; 3: 199–204.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Lokshina A.B.^{1,2}

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

The study of cognitive impairments (CI) began with a more severe form—dementia, which is usually the result of a long-running pathological process. It is preceded by non-demented cognitive disorders (including mild cognitive impairment syndrome — MCI), whose early detection increases the potential for therapeutic effects and even prevention of disadaptation as a result of dementia. The article reviews current publications on the problem of MCI. Special attention is paid to the diagnosis and treatment of this clinically heterogeneous syndrome. Historical issues of MCI studying are considered, modern principles of its classification and diagnostic criteria are given, and the main aspects of patient management are described. The results of a number of russian and international studies of MCI syndrome are described, including a comparison of these data among themselves.

Keywords: cognitive impairment; non-demented cognitive disorders; mild cognitive impairment

For citation: Lokshina A.B. MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 199–204.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-199-204

Оптимизация ранней диагностики прогрессирующих церебральных заболеваний требует внимательного изучения количественных и качественных особенностей начальных проявлений когнитивной недостаточности. Изучение когнитивных расстройств (КР) началось с более тяжелых форм — деменции, поскольку именно такие пациенты чаще попадали в поле зрения неврологов и психиатров. Однако деменция, за редким исключением, является результатом достаточно долго протекавшего патологического процесса. Острое и подострое развитие деменции возможно при черепно-мозговой травме, энцефалитах, инсультах, острых интоксикациях. В большинстве остальных случаев развитию деменции предшествуют недементные когнитивные нарушения — субъективные, лёгкие и умеренные когнитивные расстройства, которые не приводят к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни [1–15]. Важность раннего выявления лиц с КР, не достигающими степени деменции, обусловлена тем, что своевременная диагностика этих нарушений расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия на основной патологический процесс и в перспективе может отсрочить или даже предотвратить развитие деменции.

Термин и диагностические критерии синдрома «умеренных КР» (англ. — mild cognitive impairment) были предложены специалистами из клиники Мейо, США, в конце 90-х годов XX века [11, 12]. Эти диагностические критерии амнестического типа синдрома УКР (R. Petersen с соавт., 1999) включают в себя:

- жалобы на снижение памяти;
- объективное подтверждение мнестических расстройств;
- сохранность других когнитивных функций;
- отсутствие клинических значимых изменений повседневной активности;
- отсутствие деменции.

Сразу же диагностические критерии R. Petersen и соавт. были подвергнуты критике за их искусственную привязку к начальным стадиям болезни Альцгеймера. В настоящее время принято считать, что оригинальные диагностические критерии описывают лишь один подтип синдрома УКР, а именно монофункциональный амнестический подтип. Достаточно быстро концепция УКР была пересмотрена с учётом клинической гетерогенности данного состояния. В 2005 году были предложены следующие модифицированные диагностические критерии синдрома УКР (R. Petersen, J. Touchon) [14, 15]:

- когнитивные нарушения, о которых сообщает пациент и/или лица из его ближайшего окружения;
- свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения;
- объективные проявления нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи нейропсихологических тестов;
- отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, но могут отмечаться нарушения в сложных видах деятельности;
- отсутствие деменции.

Наряду с монофункциональным амнестическим, были выделены также и другие подтипы УКР, связанные с иными дементирующими заболеваниями [2, 7, 14, 15]. **Современная классификация УКР** включает:

- *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 УКР отмечается одновременное страдание нескольких когнитивных функций, включая память. Как и амнестический тип УКР, данный вариант также обычно знаменует собой начальные проявления болезни Альцгеймера либо смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции.

- *Монофункциональный неамнестический подтип.* Характеризуется нарушением одной когнитивной функции: интеллекта, праксиса, гнозиса или речи. 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 когнитивных функций при сохранности памяти. Обычно сопутствует цереброваскулярному поражению, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона и др. [2, 7, 14, 15].

Необходимо отметить, что согласно последним международным рекомендациям DSM-V, вместо привычного термина «деменция» используется

термин «выраженное (в оригинале — «большое», англ. — major) нейрокогнитивное расстройство». При этом состоянии нарушения 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 (англ. — mild) нейрокогнитивного расстройства», при котором независимость и самостоятельность в повседневной жизни сохранены. Эти термины применимы по отношению к большинству заболеваний головного мозга с клиникой КР, в том числе при сосудистых когнитивных расстройствах (СКР) и болезни Альцгеймера (БА). Американской психиатрической ассоциацией предлагаются следующие **диагностические критерии умеренного нейрокогнитивного расстройства** [16, 17]:

1. Небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается:

- жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача;
- стандартизированными нейропсихологическими тестами или другими методами количественной клинической оценки.

2. Когнитивные нарушения не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в комплексных ее видах, например при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Но повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей.

3. Когнитивные нарушения не обусловлены делирием.

4. Когнитивные нарушения не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией.

В 2018 году вышло обновленное практическое руководство по синдрому УКР. Согласно последним международным данным, распространенность синдрома УКР 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 лет. Заболеваемость деменцией у пациентов с УКР в возрасте старше 65 лет в течение двух лет составляет 14,9%. При этом риск развития деменции у пациентов с УКР в течение ближайших 2–5 лет в 3,3 раза выше по сравнению с их сверстниками без УКР. Однако состояние пациентов, которым поставлен диагноз УКР, может оставаться стабильным, а также может регрессировать. Частота нормализации когнитивного статуса

достаточно вариабельна в различных исследованиях и составляет от 14,4% до 38% [7–10].

В 2004–2005 гг. в России проводилось исследование распространенности КР среди 3210 амбулаторных неврологических пациентов, и было показано, что КР встречались в 83% случаев (14% — субъективные КР, 44% — легкие и умеренные КР и 25% — деменция) [18]. Однако следует отметить, что в исследовании использовались наиболее простые скрининговые методики, недостаточно чувствительные для диагностики недементных КР.

В 2019 году нами были представлены оригинальные данные о клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных особенностях синдрома УКР у пациентов специализированного когнитивного амбулаторного приёма. Был обследован 551 пациент (223 мужчины и 328 женщин) в возрасте от 44 до 89 лет (средний возраст $71,3 \pm 8,09$ лет). 191 пациент был прослежен на протяжении периода от 10 до 96 месяцев. В соответствии с международными критериями среди наших пациентов были выделены следующие типы синдрома УКР: монофункциональный амнестический тип (МФАТ) отмечался в 19,4% наблюдений, полифункциональный амнестический тип (ПФАТ) — в 18,3% случаев, полифункциональный неамнестический тип (ПФНАТ) — в 62,3% наблюдений. Дискриминантный анализ подтвердил статистическую значимость ($p < 0,0001$) качественного разделения УКР на типы. При МФАТ в наибольшей степени нарушалась память, у пациентов с ПФНАТ — управляющие функции, внимание, абстрагирование, при ПФАТ — управляющие функции, внимание, память. Сердечно-сосудистые факторы риска и признаки сосудистой мозговой недостаточности по данным МРТ были в большей степени представлены при ПФНАТ и ПФАТ, и они нарастали с возрастом наряду с нарушениями внимания, управляющих функций, памяти, беглости речи. Не было обнаружено значимой связи показателей когнитивных функций с тревожно-депрессивными расстройствами. По нашим данным, трансформация СУКР в деменцию в среднем происходила за $19,5 + 14,3$ месяцев наблюдения и зафиксирована в 23% наблюдений, среди которых было 27,3% пациентов с МФАТ, 26% с ПФАТ и 4 и 47,7% с ПФНАТ. Предикторами быстрого прогрессирования когнитивных расстройств были более выраженные нарушения управляющих функций и внимания при первичном обследовании. По мере прогрессирования в деменцию различия когнитивного статуса между типами СУКР увеличивались. При МФАТ еще более нарастали признаки поражения гиппокампа, при ПФНАТ — дисфункции подкорково-лобных структур, при ПФАТ — оба показателя.

Таким образом, нами было показано, что в российской популяции чаще всего встречается

полифункциональный неамнестический подтип УКР. Он характеризуется достоверно большей представленностью сердечно-сосудистых факторов риска в анамнезе, в том числе артериальной гипертензии, наличием очаговой неврологической симптоматики, более высоким баллом по шкале Хачинского. Указанные данные позволяют предположить, что в генезе полифункционального неамнестического типа синдрома УКР большую роль играет цереброваскулярная патология. О предположительно сосудистой природе полифункционального неамнестического типа УКР свидетельствует также то, что у пациентов этой группы достоверно чаще отмечались признаки сосудистой мозговой недостаточности по данным МРТ. Следует отметить, что показанный нами риск трансформации в деменцию у пациентов с УКР (23% за 19,5 месяцев) несколько превышает зарубежные данные. Как было указано выше, согласно последним зарубежным эпидемиологическим исследованиям заболеваемость деменцией у пациентов с УКР в возрасте старше 65 лет в течение двух лет составляет 14,9%. Мы продолжаем дальнейшее динамическое наблюдение за нашими пациентами с оценкой частоты и факторов риска прогрессирования в деменцию. Еще одним отличием от международных данных было то, что в нашем исследовании не было выявлено случаев регресса синдрома УКР до нормы или более легких недементных КР. Это может быть связано с особенностями наблюдения в условиях реальной клинической практики: пациенты со значительным улучшением не считали нужным приходиться на повторный приём [19].

Следует отметить, что по результатам международных исследований соотношение амнестических и неамнестических типов синдрома УКР отличается от российских показателей. Так, согласно R. Petersen, 2018, при использовании «узких» диагностических критериев амнестического типа УКР его представленность в популяции составляет около 11%. В тех работах, где синдром УКР определялся более широко, его распространенность достигала более 16% [7]. Таким образом, более 2/3 случаев УКР, по международным данным, предположительно связано с продромальным периодом болезни Альцгеймера. Указанное расхождение между российскими и международными данными можно объяснить более широкой распространенностью сосудистых заболеваний и их церебральных осложнений в нашей стране.

В настоящее время значительное число международных исследований посвящено оценке прогрессирования синдрома УКР, длительному динамическому наблюдению за пациентами. Так, в исследовании E. Richard с соавт. проводилось наблюдение за 181 больным с синдромом УКР в течение 39 месяцев. Был отмечен достоверно больший риск развития деменции альцгеймеровского типа у пациентов с амнестическим типом синдрома УКР

по сравнению с теми, у кого выявлены отклонения в других когнитивных сферах (неамнестический УКР). В той же работе отмечено, что амнестический профиль УКР не является строгим предиктором БА и может приводить к развитию других нозологических форм деменции, а неамнестический вариант УКР не исключает возможности развития БА. Авторы отмечают важность сочетания нейropsychологического исследования, включая тесты на память, с оценкой МРТ и исследованием биомаркеров нейродегенерации в ликворе для оценки риска развития деменции [20].

На сегодняшний день отсутствуют общепринятые рекомендации по медикаментозной терапии синдрома УКР, или по использованию немедикаментозных методик улучшения когнитивных функций при данном состоянии. Ранее было показано, что использование донепезила и галантамина при УКР даёт очень скромный симптоматический эффект и не влияет достоверно на время трансформации в деменцию [2, 7]. В нашей стране имеется положительный опыт применения акатинола мемантина у пациентов с очень лёгкой деменцией или УКР [18, 19]. В настоящее время, по данным Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF), в стадии клинических исследований находятся более 100 противодementных болезнь-модифицирующих препаратов разных групп, большинство из них проводится именно на додементной стадии (УКР, доумеренные КР). Однако чуда пока не произошло, и препараты, препятствующие наступлению деменции, пока не найдены. Исследования в этом направлении активно продолжаются [7].

На настоящий момент Американская Академия неврологии рекомендует физические упражнения (не менее двух раз в неделю) пациентам с диагнозом УКР. Уровень рекомендации — В [7]. Кроме того, представляют интерес последние данные о влиянии малоподвижного образа жизни на риск развития деменции у этих больных. Группа ученых из Китая проанализировала имеющиеся данные наблюдений, в которых изучалась связь между сидячим образом жизни и риском развития деменции. В анализ было включено 18 соответствующих критериям отбора когортных исследований с суммарным охватом 250 063 участников и 2269 пациентов с деменцией. Объединенный результат показал, что сидячий образ жизни на 30% повышал риск развития деменции. При этом негативное влияние малоподвижного образа жизни не зависело от таких факторов, как возраст, пол и образование. Авторы предлагают учитывать выявленную зависимость при разработке стратегий профилактики деменции [22].

В другом исследовании китайских авторов показано положительное влияние регулярных аэробных упражнений на когнитивный статус у пожилых людей с УКР, однако уточняется, что все ещё остается проблема выбора наиболее эффективных

видов аэробной нагрузки. Китайские ученые опубликовали систематический обзор и метаанализ, в который были отобраны пять исследований, суммарно охватившие 842 участника. Было показано, что аэробные упражнения могут значительно улучшить общую оценку когнитивного статуса (по шкалам MMSE и ADAS-Cog). Кроме того, улучшались результаты в тесте на непосредственное и отсроченное воспроизведение, а также в тесте на оценку регуляторных функций (Trail making test — тест на соединение цифр и букв, варианты А и В) [23].

Также рекомендуется когнитивный тренинг (уровень рекомендации — С). Отмечается, что диагностика УКР должна быть проведена всем пациентам, которые жалуются на нарушения памяти или интеллекта. При этом существенное значение придается воздействию на потенциально корригируемые факторы риска, в том числе на имеющиеся у пациента сердечно-сосудистые заболевания. Указано, что всем пациентам с УКР должно проводиться повторное регулярное нейропсихологическое обследование с целью отслеживания изменений в их когнитивной сфере [7].

Представляют интерес последние данные о влиянии на прогрессирование КР уровня образования, являющегося общепризнанным фактором когнитивного резерва. Интересно, что число исследований, показавших, что образование статистически смягчает влияние патологии на когнитивный статус, остается незначительным. Группа ученых из США провела дополнительное исследование, использовав выборку из когорты «Инициатива по изучению болезни Альцгеймера», в которую вошел 441 пациент с БА и УКР. У всех участников были выявлены маркеры БА (амилоид А42, тау-протеин, структурные изменения головного мозга при нейровизуализации). Нейропсихологическое тестирование проводилось через 6, 12 и 24 месяца после начала исследования. Было обнаружено, что уровень образования положительно коррелировал с когнитивным статусом, в то время как биомаркеры нейродегенерации отрицательно коррелировали со способностями в разных когнитивных доменах. Но образование в целом не смягчало влияние биомаркеров на когнитивный статус. Полученные результаты не подтвердили тезис о защищающем влиянии образования на когнитивные функции при патологии головного мозга в данной когорте пациентов и ставят под сомнение значимость образования как фактора когнитивного резерва [24].

Таким образом, умеренные когнитивные расстройства представляют собой гетерогенный синдром, связанный в первую очередь с сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями головного мозга или их сочетанием. Клинико-нейропсихологический анализ особенностей пациентов и данных МРТ позволяет сделать обоснованное предположение о природе когнитивных

симптомов еще до развития очевидной деменции. Представляется чрезвычайно важным проведение дальнейших исследований клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных и других особенностей синдрома УКР, часто встречающегося синдрома как в неврологической практике вообще, так и на специализированном амбулаторном приеме в частности. 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.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006; 11(Прил.1): 4–12 [Yakhno N.N. Cognitive Disorders in a Neurological Clinic. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2006; 11(S. 1): 4–12. (in Russ.)].
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: Медпресс-информ; 2014: 17–28. Ссылка активна на 30.05.2020. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A. *Dementia. Guidance for doctors*. M.: MEDpress-inform; 2014: 17–28. Accessed May 30, 2020 (in Russ.)] https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demenciya_Jahno.pdf
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005; 105(2): 13–17. Ссылка активна на 30.05.2020. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Moderate cognitive impairment syndrome in cerebral vascular insufficiency. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005; 105(2): 13–17. Accessed May 30, 2020 (in Russ.)] <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-17144396683&partnerID=MN8TOARS>
4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Савушкина И.Ю., Посохов С.И. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. Неврологический журнал. 2017; 22(4): 198–204. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A., Grishina D.A., Lokshina A.B., Savushkina I.Y., Posohov S.I. Premild (subjective and subtle) cognitive disorders. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2017; 22(4): 198–204. (in Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204.
5. Zakharov V.V., Savushkina I.Y., Mkhitaryan E.A., Koberskaya N.N., Lokshina A.B., Grishina D.A.,

- Posokhov C.I., Tarapovskaya A.V., Yakhno N.N. Age-Related Dynamics of Cognitive Functions in Persons Aged 50–85 Years. *Advances in Gerontology*. 2018; 8(1): 41–46. DOI: 10.1134/S2079057018010137.
6. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Impairment of memory and attention in the elderly. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2007; 37(3): 203–208. DOI: 10.1007/s11055-007-0002-y.
7. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J., 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): 126–135. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004826.
8. Roberts R.O., Geda Y.E., Knopman D.S., 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.
9. Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G., et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18; 151(4): 291–2]. *Ann Intern Med*. 2008; 148(6): 427–434. DOI: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005.
10. Farias S.T., Mungas D., Reed B.R., Harvey D., DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009; 66(9): 1151–1157. DOI: 10.1001/archneurol.2009.106.
11. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Kokmen E., Tangalos E.G. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997; 9 Suppl 1: 65–69. DOI: 10.1017/s1041610297004717.
12. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56(3): 303–308. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303.
13. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M., Tangalos E.G., Cummings J.L., DeKosky S.T. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 56(9): 1133–1142. DOI: 10.1212/wnl.56.9.1133.
14. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: where are we? *Alzheimer Dis Assoc*. 2005; 19(3): 166–169. DOI: 10.1097/01.wad.0000179417.95584.90.
15. Touchon J. Recent consensus efforts in the diagnosis of mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics* [Internet]. Wiley; 2006; 6(s1): S23–S25. DOI: 10.1111/j.1479-8301.2006.00130.x.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases. Fifth Edition. (DSM-V). London; 2013. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
17. Dementia. *Comprehensive Principles and Practice*. Oxford University Press; 2014: 377–383, 432–448. DOI: 10.1093/med/9780199928453.001.0001.
18. Захаров В.В. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; 106 (9): 43–47. Ссылка активна на 30.05.2020. [Zakharov V.V. Dopaminergic and noradrenergic therapy of cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006; 106(9): 43–47. Accessed May 30, 2020 (in Russ.)] <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-69149086646&partnerID=MN8TOARS>
19. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В., Гришина Д.А., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Синдром умеренных когнитивных расстройств в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(5): 179–180. [Yakhno N.N., Lokshina A.B., Zakharov V.V., Grishina D.A., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A. Mild cognitive impairment in Russian population. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119(5): 179–180. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201911905S.
20. Richard E., Schmand B.A., Eikelenboom P., Van Gool W.A. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI and cerebrospinal fluid biomarkers for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open*. 2013; 3(6): e002541. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002541.
21. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Российский неврологический журнал*. 2019; 24(3): 37–44. [Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V., Mkhitaryan E.A. The effectiveness of memantine administration in patients with non-dementia cognitive impairment. The results of a multicenter clinical follow-up study. *Rossiiskii Nevrologicheskii Zhurnal*. 2019; (3): 37–44. (in Russ.)] DOI: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44.
22. Yan S., Fu W., Wang C., et al. Association between sedentary behavior and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1): 112. DOI: 10.1038/s41398-020-0799-5.
23. 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): 679–690. DOI: 10.3233/JAD-190684.
24. Bauer C.E., Brown C.A., Gold B.T. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Education does not protect cognitive function from brain pathology in the ADNI 2 cohort. *Neurobiol Aging*. 2020; 90: 147–149. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.017.