

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДОДЕМЕНТНЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2025-332-342

УДК: 616-009

Коберская Н. Н. ^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

*Автор, ответственный за переписку: Коберская Надежда Николаевна.
E-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

Резюме

Когнитивные расстройства — одна из наиболее значимых проблем людей пожилого и старческого возраста. Особое внимание необходимо уделять диагностике ранних додементных стадий когнитивных нарушений: субъективного и легкого когнитивного снижения и умеренных когнитивных расстройств. В обзоре приводятся современные представления о классификации додементных форм когнитивного снижения, их диагностике и терапевтических подходах к ведению пациентов с данными нарушениями. Акцентируется внимание на нефармакологических методах ведения пациентов с начальными формами когнитивного снижения. Обсуждается роль когнитивного тренинга, физической активности и социализации таких пациентов. При рассмотрении медикаментозной терапии додементных когнитивных нарушений обсуждается значение профиля безопасности препаратов, что имеет особую значимость у контингента пожилого возраста. Поиск безопасных и хорошо переносимых препаратов для пожилых людей остается актуальной задачей специалистов. Рассматривается возможность применения препарата Проспекта при ведении пациентов с ранним когнитивным снижением.

Ключевые слова: додементные когнитивные нарушения; субъективное когнитивное снижение; легкое когнитивное снижение; умеренное когнитивное расстройство; когнитивный тренинг; нейропротекция; Проспекта.

Для цитирования: Коберская Н. Н. Ведение пациентов с додементными когнитивными нарушениями. *Российский журнал геронтологической медицины*. 2025; 3(23): 332–342. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2025-332-342

Поступила: 01.07.2025. Принята к печати: 22.09.2025. Дата онлайн-публикации: 26.09.2025.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PRE-DEMENTIA COGNITIVE IMPAIRMENT

Koberskaya N. N. ^{1,2}

¹ Faculty of General Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), Russian Gerontological Research and Clinical Center, Moscow, Russia

* Corresponding author: Koberskaya Nadezhda Nikolaevna. E-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

Abstract

Cognitive disorders are one of the most significant problems for elderly and senile people. Particular attention should be paid to the diagnosis of early pre-dementia stages of cognitive impairment: subjective and subtle cognitive decline and mild cognitive impairment. The review presents current concepts of classification of pre-demential forms of cognitive decline, their diagnosis, and therapeutic approaches to managing patients with these disorders. Non-pharmacological methods for managing patients with initial forms of cognitive declines are discussed. The

importance of cognitive training, physical activity, and socialization for such patients is highlighted. When considering drug therapy for pre-dementia cognitive impairment, the safety profile of medications is discussed, especially in the elderly population, where it is important. Finding safe and well-tolerated medications for elderly patients remains a priority for specialists. The possibility of using Prospekta in the management of patients with early cognitive decline is being considered.

Keywords: pre-dementia cognitive impairment; subjective cognitive decline; subtle cognitive decline; mild cognitive impairment; cognitive training; neuroprotection; Prospekta.

For citation: Koberskaya N. N. Management of patients with pre-dementia cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025 ; 3 (23) : 332–342. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2025-332-342

Received: 01.07.2025. Accepted: 22.09.2025. Published online: 26.09.2025.

Снижение когнитивных функций представляет собой серьезную проблему для здоровья пожилых людей. Изучение данных нарушений началось с тяжелых проявлений, например, деменции, поскольку пациенты чаще всего обращаются к специалистам (неврологам и психиатрам) уже на поздних этапах, когда когнитивные функции значительно ухудшены. Развитие деменции, как правило, является результатом длительного патологического процесса. В связи с отсутствием эффективных методов лечения деменции, особое внимание уделяется состояниям, предшествующим деменции, которые еще не влияют на способность человека к самостоятельной жизни. Считается, что лечение заболеваний, приводящих к деменции, особенно болезни Альцгеймера, на преддементной стадии может быть существенно более результативным. Своевременное выявление когнитивных нарушений расширяет возможности терапевтического воздействия на основное заболевание и способно замедлить или даже предотвратить наступление деменции. В начале 2000-х гг. был выделен синдром умеренных когнитивных расстройств (УКР) (англ. «mild cognitive impairment»), приняты его диагностические критерии:

1) наличие умеренного когнитивного дефицита, не достигающего выраженности деменции;

2) жалобы пациента когнитивного характера или свидетельства когнитивных нарушений со стороны третьих лиц;

3) объективные свидетельства когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования;

4) отсутствие выраженных нарушений повседневной активности [1].

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. [1].

Ранее считалось, что УКР является промежуточной стадией между нормальными когнитивными функциями и деменцией. Однако было показано, что морфологические и нейрохимические изменения в мозге при УКР близки к тем, что наблюдаются при деменции. За рубежом когнитивные нарушения, которые не достигают степени УКР, называют «предумеренное когнитивное расстройство» (англ. «pre-mild cognitive impairment») [2]. Также выделяют понятия «субъективное когнитивное снижение» (СКС) и «легкое когнитивное снижение» (ЛКС) (англ. «subtle cognitive decline», «slight cognitive decline») [3]. Эти расстройства определяются наличием жалоб на снижение когнитивных функций, в то время как результаты нейропсихологического тестирования не превышают среднего уровня в пределах одного стандартного отклонения. Забывчивость,

проблемы с концентрацией, быстрая утомляемость от умственных нагрузок и эпизодические трудности с подбором нужных слов в беседе — распространенные жалобы пациентов. Эти симптомы, имеющие большое значение для больных, нередко становятся поводом для посещения врача, несмотря на то что самостоятельность пациентов в быту обычно сохраняется. Исследования когнитивных нарушений различной этиологии, проводившиеся в нашей клинике, дали основание выделить синдром ЛКС, предшествующего УКР, и были предложены его критерии:

- снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое может иметь отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;

- отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, например краткой шкалы оценки психического статуса;

- отсутствие каких-либо нарушений или трудностей повседневного функционирования, в том числе наиболее сложных его форм;

- при расширенном нейропсихологическом исследовании выявлялись легкие изменения по ряду тестов, указывавшие на дизрегуляторную дисфункцию [4].

Международной группой исследователей предложены следующие диагностические критерии СКС [5]:

- жалобы пациента на стойкое ухудшение умственной работоспособности по сравнению с прошлым, возникшее без видимой причины;

- отсутствие каких-либо отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики болезни Альцгеймера и других дементирующих заболеваний;

- «когнитивные» жалобы не связаны с каким-либо установленным диагнозом неврологического, психиатрического заболевания или интоксикацией.

Принято считать, что СКС представляет собой начальные проявления патологии, когда симптоматику крайне трудно объективизировать [6]. Значение выделения этой стадии когнитивных расстройств выражается тем, что, по данным многолетних наблюдений, СКС предшествует развитию болезни Альцгеймера [7, 8]. Более того, применение современных методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) и лабораторных исследований (определение в цереброспинальной жидкости бета-амилоида и тау-протеина) показывают характерные для болезни Альцгеймера изменения у части больных с СКС

[9, 10]. Собственно, выделение СКС предложено, в первую очередь, для максимально раннего выявления патологического процесса, лежащего в основе болезни Альцгеймера. Анализ многочисленных публикаций, касающихся СКС, показывает большую разнородность клинических и нейропсихологических характеристик этого расстройства [11–15].

В настоящее время фокус научных и клинических исследований смещается к раннему выявлению лиц с когнитивными жалобами, которые, возможно, находятся на доклинической стадии заболевания, и проведению профилактических мероприятий для предотвращения развития выраженной клинической симптоматики [4, 17, 18]. Фармакологические методы лечения являются актуальными для людей с уже выраженным снижением когнитивных функций, включая УКР и деменцию. Кроме того, существующие медикаменты часто имеют значительные побочные эффекты, а в некоторых случаях могут быть противопоказаны лицам с определенными сопутствующими заболеваниями. Нефармакологические методы коррекции (НфМК) могут быть альтернативой для людей с начальными формами когнитивного снижения [19]. Можно предположить, что их разработка и внедрение потребуют меньше затрат, чем фармакологические препараты, а число побочных эффектов будет минимально [20].

Учитывая неоднородность этиологии и проявления додементных когнитивных нарушений, сложно выделить целевое фармакологическое направление, особенно если у людей минимальные манифестные клинические симптомы, поэтому основное значение придается НфМК и профилактическим мероприятиям. Возможно, очень важным является тот факт, что у лиц с начальными формами когнитивного снижения, имеющих относительно сохраненные когнитивные функции, более эффективен когнитивный резерв [21]. Y. Stern [22] охарактеризовал когнитивный резерв как способность головного мозга оптимизировать или максимально увеличивать свою производительность за счет дифференцированного набора нейрональных связей, что, возможно, приводит к использованию альтернативных когнитивных стратегий. Поскольку нейрональные реакции в головном мозге, связанные с когнитивным резервом, являются нормальным ответом на усложнение когнитивной задачи, это определение предполагает, что когнитивный резерв имеется как у здоровых людей, так и в условиях патологии мозга и выражается в активизации нейрональных связей мозга. По сути, человек

с более эффективной деятельностью нейрональных связей головного мозга или образованием альтернативных нейрональных связей в головном мозге может иметь большой когнитивный резерв [23]. Понятие «когнитивный резерв», наиболее широко применяемое при деменции, часто используется для объяснения механизмов устойчивости к патологическим изменениям. Поэтому важной задачей при ведении пациентов с начальными формами когнитивного снижения является увеличение когнитивного резерва пациентов, чему способствует когнитивный тренинг. В настоящее время нет средств, эффективность которых в замедлении прогрессирования деменции у пациентов с додементными когнитивными расстройствами была бы подтверждена длительными плацебо-контролируемыми исследованиями. Это может быть связано с разнообразием этих нарушений и различными уровнями риска перехода к деменции у разных типов додементных когнитивных расстройств.

К основным мерам профилактики когнитивного снижения можно отнести следующие:

- коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь контроль артериального давления (для пациентов с когнитивными нарушениями рекомендуется поддерживать давление на верхней границе нормы), а также контролирование гиперлипидемии, диабета, метаболического синдрома и гипергомоцистеинемии;

- лечение сопутствующих заболеваний; особое внимание тем, которые сопровождаются хронической сердечной и дыхательной недостаточностью;

- отмена или уменьшение дозировки препаратов, негативно влияющих на когнитивные функции, особенно с седативным или холинолитическим действием.

Если у пациента наблюдается снижение когнитивных функций на фоне тяжелых аффективных расстройств, может быть целесообразно назначение антидепрессантов. Однако нужно убедиться, что эти препараты не оказывают отрицательного влияния на когнитивные функции и обладают противотревожным эффектом, т. к. тревожные состояния могут оказать негативное влияние на когнитивный статус. Создание когнитивного резерва является ключевым аспектом в предотвращении деменции. Для его достижения нужно обеспечивать достаточную умственную и физическую активность, активно участвовать в социальной жизни, применять методы нейропсихологической реабилитации, а также использовать средства, которые помогают улучшить когнитивные функции.

Когнитивный тренинг. Независимо от конкретной этиологии когнитивного снижения раннее проведение НфМК может быть эффективно [24]. У пациентов с болезнью Альцгеймера на доклинической стадии такие вмешательства могут замедлить или отсрочить начало патологического снижения когнитивных функций. Некоторые исследования показывают увеличение нейропластичности головного мозга при когнитивном тренинге независимо от возраста, и их авторы предполагают, что определенные НфМК могут оказать положительное влияние на функции головного мозга [25–27]. На ранней стадии когнитивной дисфункции у пациентов отмечается сохраненный когнитивный статус, что может быть использовано либо для интенсивных когнитивных занятий с целью активизации определенных когнитивных процессов, таких как внимание, либо для компенсации минимального дефицита таких функций, как память [28].

В случае, когда когнитивное снижение обусловлено проблемами настроения и физического здоровья, ранняя комбинированная коррекция этих нарушений может привести к одновременному улучшению когнитивного статуса и психологического здоровья в дополнение к возможному уменьшению риска будущего снижения когнитивных функций [29]. В. Metternich с соавторами провели метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) НфМК для лиц с субъективными жалобами на память [30]. Выявлено, что когнитивно-поведенческая терапия уменьшает жалобы на память, в то время как ее тренировка объективно улучшает эту функцию [31]. В другой систематический метаанализ [32] было включено 9 обзоров, анализ был ограничен общей оценкой влияния НфМК на когнитивные функции. Выборка в разных исследованиях включала пациентов в возрастном диапазоне от 64,90 до 77,41 года. Отмечается, что исследования более низкого качества часто показывали более выраженную эффективность по сравнению с исследованиями более высокого качества, что указывает на переоценку эффективности применяемых методов коррекции.

Метаанализы выявили влияние всех НфМК на когнитивные результаты у пациентов с начальными формами когнитивного снижения в возрасте 55 лет и старше, что свидетельствует об эффективности этих методов в отношении когнитивных функций. Совокупность всех НфМК продемонстрировала менее выраженную клиническую эффективность по сравнению с отдельными методами коррекции, что свидетельствует о важности подбора схемы

тренинга и учета предполагаемого механизма действия используемых методик [33].

Большинство исследований включали только кратковременную оценку НфМК, следовательно, долгосрочный эффект НфМК остается неизвестным. В двух лонгитудинальных исследованиях [34, 35] улучшение познавательных способностей после НфМК сохранялось в течение 18 и 6 мес. соответственно. Исследователи полагают, что изучение НфМК при начальных формах когнитивного снижения должно быть длительным (1 год или дольше) по нескольким причинам: развитие нейропластичности при когнитивной тренировке может возникать отсроченно [27], пациенты с начальными формами когнитивного снижения являются функционально независимыми, а их показатели нейропсихологических тестов находятся в пределах нормы, поэтому положительный эффект НфМК может наблюдаться только спустя месяцы или даже годы. Эти гипотезы иллюстрируются результатами исследования ACTIVE, крупномасштабного многоцентрового РКИ когнитивного тренинга здоровых пожилых людей [36, 37]. Когнитивные тренировки были сосредоточены на тренировке памяти, мышления и скорости обработки данных, т. к. предыдущие исследования показали, что эти когнитивные функции наиболее уязвимы с возрастом и тесно связаны с повседневной деятельностью. В исследовании ACTIVE показано, что организованное когнитивное обучение, проведенное для пожилых людей в течение 10–14 недель, привело к значительным улучшениям когнитивных способностей и лучшему сохранению функционального статуса 10 лет спустя по сравнению с людьми, которые не посещали тренировки. Положительный эффект сохранялся как минимум 5 лет для функции памяти и до 10 лет для функции мышления и скорости обработки информации. ACTIVE было первым многопрофильным клиническим исследованием, в котором изучалось влияние когнитивных тренировок на высшие мозговые функции и повседневную деятельность в течение 10 лет и которое показало, что данный вид тренинга благотворно влияет на когнитивные и функциональные способности [37].

Еще одним примером является FINGER — крупномасштабное РКИ, включавшее изучение влияния комплекса диеты, физической нагрузки и когнитивных тренировок у пожилых людей с сосудистыми факторами риска [38]. Предварительные результаты этого исследования предполагают положительное влияние НфМК на познавательную способность лиц из группы риска. Подобные мероприятия потенциально могут отсрочить начало

когнитивного снижения и, возможно, деменции. По расчетам американских исследователей, задержка начала функциональных нарушений даже на 6 лет привела бы к сокращению числа людей с деменцией к 2050 г. на 38 % [39], что имело бы большое значение для общественного здравоохранения. Использование когнитивного тренинга при ведении пациентов с когнитивной дисфункцией входит в стандарты лечения. Ряд исследований (преимущественно в отношении УКР и легкой деменции) показали эффективность когнитивного тренинга, вместе с тем отмечается, что не существует стандартного протокола его проведения. В настоящее время в Европе и США когнитивный тренинг проводится в большинстве случаев с помощью специальных компьютерных программ [40]. В России, ввиду недостаточной компьютерной грамотности пожилого контингента населения, занятия по когнитивному тренингу проводятся со специалистами в группах или индивидуально с обязательным привлечением родственников или ухаживающих лиц. В нашей стране также не существует стандартного протокола проведения когнитивного тренинга. Более того, возможности пациентов в получении помощи по когнитивному тренингу крайне ограничены.

Физическая активность и социализация.

В некоторых исследованиях профилактические стратегии делятся на две группы: первое направление связано с образом жизни, второе — с соблюдением диеты и приемом биологически активных пищевых добавок [41]. Стратегии первого направления включают физическую активность, коррекцию психологических проблем и социализацию как профилактические факторы развития деменции [42].

В других работах большое значение придается образу жизни пациента, где необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на поддержании физической активности (физкультура, скандинавская ходьба, плавание и т. д.) и социальных контактов (посещение социальных мероприятий, встречи с друзьями), вопросах питания (предпочтение отдается низкокалорийному питанию, средиземноморской диете) и активной умственной деятельности которая, как считается, приводит к формированию дополнительных нейрональных связей, что, в свою очередь, обеспечивает большие возможности компенсации и более позднее и медленное развитие когнитивных нарушений [43, 44].

Стимуляция познавательной деятельности связана с увеличением плотности нейронов в головном мозге, что обеспечивает мозговой резерв и пластичность [45]. Социализация важна для умственного и физического развития

человека, а ее отсутствие вызывает одиночество, связанное с различными заболеваниями, такими как депрессия, злоупотребление алкоголем, ожирение, диабет, гипертония, что сопровождается прогрессированием когнитивного дефицита [46, 47].

По данным когортного исследования, физическая активность, а именно аэробные упражнения, была связана с уменьшением риска развития болезни Альцгеймера [48, 49]. В исследованиях на животных было показано, что физические упражнения усиливают нейрогенез в гиппокампах [50]. Эффективность физических упражнений объяснялась высвобождением нейротрофических факторов, таких как инсулиноподобный фактор роста, фактор роста нервов и сосудистый фактор роста, что, в свою очередь, стимулирует нейрогенез и синаптическую нейронную пластичность посредством уменьшения свободных радикалов в гиппокампе [51, 52]. Поэтому рекомендации по коррекции образа жизни, разъяснение пациентам важности этого профилактического мероприятия имеют большее значение при ведении пациентов с начальными формами когнитивного снижения.

По мере того как додементные когнитивные нарушения становятся все более широко распространенным явлением, данные на эту тему накапливаются, появляется возможность получить более детальное понимание того, какие методы коррекции для каких людей подходят при определенных обстоятельствах, так что НфМК могут быть подобраны индивидуально с целью максимальной эффективности. Начальное когнитивное снижение является многофакторным состоянием, и комбинация двух или более нефармакологических методов для профилактики развития когнитивной дисфункции важна в дополнение к фармакологическим методам лечения, в частности, факторов риска. Додементное когнитивное расстройство следует диагностировать как можно раньше, чтобы вовремя скорректировать факторы риска, а у пожилых людей профилактический эффект возрастает при комбинации двух или более нефармакологических методов. Кроме того, в отличие от лекарств, которые должны назначать врачи, НфМК, будучи стандартизированными, могут быть реализованы различными медицинскими работниками, имеющими соответствующую подготовку и опыт (например, логопеды или специалисты по трудотерапии, а также клинические психологи).

Важной составляющей комплексного лечения когнитивных нарушений является тесное взаимодействие врача, пациента, его семьи, психологов и социальных работников, что обеспечивает более высокую приверженность

к терапии и как следствие — большую ее эффективность. Предоставление НфМК как части профилактической помощи может дать людям возможность предпринять активные шаги в поддержку их собственного когнитивного и эмоционального благополучия вместо того, чтобы ждать, пока появятся выраженные клинические симптомы. Наряду с этим НфМК характеризуются незначительными расходами в отличие от медикаментозной терапии, подразумевающей регулярный контроль состояния и, как следствие, непрерывные вложения со стороны пациента, лиц, обеспечивающих уход, и системы здравоохранения [52]. В связи с этим, подобные исследования обладают экономической ценностью, предлагая рентабельные способы терапии для быстро увеличивающейся части населения, нуждающейся в поддержке.

Медикаментозная коррекция. Лечение додементных когнитивных нарушений предполагает решение двух основных задач:

- 1) предупреждение или замедление развития деменции;
- 2) коррекция когнитивных и аффективных нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов.

Предупреждению деменции могут способствовать коррекция сосудистых факторов риска, в том числе адекватный контроль артериальной гипертензии с нормализацией или стабилизацией артериального давления, коррекция гиперлипидемии (диета, статины), сахарного диабета, гипергомоцистеинемии [13, 14, 53]. Фармакологические методы лечения являются актуальными для людей с уже выраженным снижением когнитивных способностей. При ведении пациентов с додементными когнитивными нарушениями нейропротективная терапия является приоритетным направлением, но необходимо учитывать, что возрастные изменения влияют на работу органов и систем и это определяет особенности фармакотерапии у людей старше 60 лет. С течением времени у пожилых людей меняется восприимчивость к лекарствам: она может как ослабевать, так и усиливаться. Это нередко объясняется изменениями в количестве и чувствительности рецепторов, а также нарушением гомеостаза. Вкупе с другими возрастными особенностями, такими как когнитивное снижение, повышенная вероятность ортостатической гипотонии, необходимость приема большого количества препаратов из-за наличия сопутствующих заболеваний, у пациентов увеличивается риск возникновения побочных эффектов, вызванных превышением дозировки препаратов, взаимодействием между разными препаратами

и несоблюдением правил приема лекарств. Многие лекарственные средства обладают антихолинергическими свойствами, которые характерны как для классических антихолинергических препаратов, так и для тех, которые формально к ним не относятся, но в исследованиях продемонстрировали подобную активность. Антихолинергическое воздействие может приводить к серьезным проблемам у пожилых людей, включая ухудшение когнитивных функций и зрения, а также увеличение риска падений. Важно понимать, что применение одного антихолинергического препарата может не оказывать существенного негативного влияния, но при одновременном приеме с другими лекарствами этот эффект может стать клинически значимым. Необходимость принимать множество медикаментов из-за наличия нескольких заболеваний одновременно повышает вероятность развития нежелательных реакций. Исследование, проведенное L. Alhalaseh и коллегами в 2024 г., показало, что у 96,2 % пациентов старше 60 лет отмечаются гериатрические синдромы, чаще всего — полипрагмазия (90 %), что связано с наличием у 91,2 % респондентов двух и более заболеваний, хроническим болевым синдромом (50 %) и невысоким уровнем образования (77,8 % из них учились в средних специальных учебных заведениях) [54]. Изменение у пожилых людей чувствительности к медикаментам может привести к передозировке, лекарственным взаимодействиям и неправильному приему препаратов. Фармакотерапия для пожилых людей должна сосредоточиться на безопасном контроле заболеваний, что подразумевает поддержание активности пациентов и минимизацию необходимости в посторонней помощи. Исследование A. N. Pickering с соавторами (2020 г.) показало, что пациенты и их опекуны отдают предпочтение препаратам, которые уменьшают симптомы, улучшают клинические показатели, воздействуют на качество жизни с учетом финансовых затрат [55]. Некоторые препараты, предназначенные для лечения гериатрических синдромов, могут вызывать нежелательные побочные эффекты; например, антихолинергические препараты и бензодиазепины ухудшают когнитивные функции, а снотворные средства и сосудорасширяющие препараты повышают риск падений. Согласно исследованию P. T. Stewart с коллегами (2024 г.), передозировка седативными средствами у 65 % пациентов старше 60 лет приводила к снижению уровня внимания и ухудшению других когнитивных функций [56].

Таким образом, поиск безопасных и хорошо переносимых препаратов для пожилых людей

остается актуальной задачей специалистов. В этом отношении достаточно перспективным представляется препарат Проспекта, который представляет собой биологическое лекарственное средство, содержащее аффинно очищенные, модифицированные антитела к специфическому для мозга белку S100 (S100B) [57], полученные с использованием уникальной градуальной технологии [58]. Проспекта вызывает большой интерес благодаря своей доказательной базе, которая сочетает высокий уровень надежности данных с приближением к реальным условиям практики. Препарат изменяет активность белка S100B, что усиливает взаимодействие лигандов с рецепторами серотонина, дофамина и гамма-аминомасляной кислоты. Исследования подтвердили, что данный препарат обладает ноотропными свойствами: улучшает процессы памяти при ее нарушении, компенсирует возрастные изменения кратковременной памяти и усиливает долговременную синаптическую пластичность, что играет большую роль в процессах запоминания и обучения. Он также нормализует эмоциональное состояние и поведение за счет снижения соматовегетативных проявлений стресса. Кроме того, благодаря своим мембраностабилизирующим и антиоксидантным свойствам, препарат демонстрирует нейропротективные и нейрорепаративные эффекты, увеличивая устойчивость мозговых тканей к гипоксии и токсическим воздействиям. В постинсультный или посттравматический период он активирует компенсаторные резервы в поврежденных и здоровых нейронах, а также в глиальных клетках вокруг поврежденной области благодаря взаимодействию с белком S100B. При этом случаи несовместимости с лекарственными средствами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему, β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, антикоагулянтами и многими другими препаратами, не зафиксированы. Совместный прием этих лекарств с препаратом Проспекта не приводил к фармакологическим конфликтам или антагонистическим либо усиливающим взаимодействиям [57].

Российскими специалистами проводилось изучение безопасности применения препарата Проспекта в терапии сосудистых когнитивных нарушений у пациентов в возрасте 60 лет и старше [59]. Оценивалась безопасность препарата в терапии сосудистых когнитивных нарушений по сравнению с плацебо. При анализе литературных данных выделены три РКИ с двойным слепым плацебо-контролем, которые обеспечивают убедительные доказательства с точки зрения доказательной медицины, а также наблюдательные программы

с участием более 12 тыс. пациентов с анализом отдельной выборки участников исследований в возрасте 60 лет и старше. Случаев передозировки препаратом Проспекта зарегистрировано не было. Сведений о нежелательных явлениях, вызываемых передозировкой препаратом, в ходе всех РКИ получено не было. Случаев злоупотребления препаратом Проспекта не отмечено. «Синдром отмены» после применения препарата не наблюдался. Исследования показали, что Проспекта не оказывает воздействия на жизненные функции пациентов старше 60 лет. Использование препарата привело к значительному улучшению когнитивных функций по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо и стандартное лечение модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями [59]. Все зарегистрированные нежелательные явления не имеют достоверной связи с использованием препарата Проспекта. Не установлено значимых различий в количестве нежелательных явлений между пациентами, получавшими Проспекту, и теми, кто принимал плацебо. Данные о взаимодействии препарата с основными лекарственными средствами не были получены. В проведенных клинических испытаниях препарат Проспекта не влиял на показатели систолического и диастолического артериального давления и также не взаимодействовал с медикаментами, регулирующими уровень артериального давления. Эти характеристики препарата подтверждают его безопасность для применения у пациентов с сосудистыми заболеваниями. Нежелательные изменения в лабораторных показателях, связанных с использованием Проспекты, у пожилых пациентов зафиксированы не были. Препарат не оказывал влияния на клубочковую фильтрацию креатинина при длительном использовании (до 6 мес.), что подтверждает его безопасность для почечных функций [59]. В клинических испытаниях было показано, что препарат эффективно снижает выраженность когнитивных нарушений различного происхождения и астенического синдрома при различных состояниях [60–62].

В клинической практике специалисты должны учитывать, что у пожилых пациентов прием некоторых медикаментов может усугублять гериатрические синдромы и вызывать потенциально опасные состояния. Поэтому крайне важно выбирать препараты с высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. При назначении лекарственных средств необходимо внимательно анализировать относительные противопоказания. В этом контексте препарат Проспекта в арсенале врача может

быть полезным для лечения когнитивных нарушений, особенно у пожилых людей, оказывая положительное влияние на профессиональную память, адаптацию к новым условиям и социализацию пациента.

Заключение. Проведенный анализ показал неоднородность додементных и, в частности, преднамеренных когнитивных расстройств, разделяющихся по степени изменений объективно оцениваемых когнитивных функций при сходстве субъективных жалоб. Предлагается выделять СКС при полностью нормальных нейропсихологических характеристиках и ЛКС в случаях изменения отдельных показателей, оценивающих главным образом управляющие функции и память. Такое разделение может иметь клиническое значение, указывая на разную степень мозговой дисфункции при старении или явных патологических процессах различного характера — нейродегенеративных, сосудистых, дисметаболических, токсических и др. Ранняя диагностика начальных форм когнитивного снижения вызывает сложности в повседневной клинической практике. При наличии жалоб когнитивного характера необходимо адресовать пациента специалисту, владеющему навыками нейропсихологического исследования. При ведении пациентов с когнитивными жалобами и диагностированными начальными формами когнитивного снижения (доумеренное когнитивное снижение) рекомендовано основное внимание уделить выявлению и коррекции факторов риска дальнейшего нарастания когнитивного дефекта, когнитивному тренингу и рекомендациям по физической активности и образу жизни пациентов. Необходимы дополнительные исследования для оценки действенности пептидных лекарств, стимуляторов холинергической нейротрансмиссии, ноотропных средств и иных медикаментов. Лекарственное средство Проспекта показало благоприятное влияние на интегративные функции мозга, что связано с его модулирующим воздействием на нейромедиаторные системы. В свете имеющихся данных об эффективности и безопасности лекарственного средства, а также его способности комплексно влиять на процессы, лежащие в основе синдрома когнитивных нарушений, Проспекта представляется значимым инструментом для повышения качества жизни пациентов и восстановления их когнитивных способностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Работа выполнена при поддержке ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ».

Funding Sources: The work was carried out with the support of RPC MATERIA MEDICA HOLDING LLC.

Конфликт интересов. Автор заявил о следующих конфликтах интересов в связи с публикацией статьи. Автор публикации получил грант от ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». ООО «НПФ МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» покрыло расходы, связанные с публикацией статьи. Препарат Проспекта производится ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Проспекта, принадлежат основателю ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Авторы полностью раскрыли эти интересы «Российскому журналу гериатрической медицины».

Conflict of Interests. The author has declared the following conflicts of interest in connection with the publication of this article. The author of the publication received a grant from RPC MATERIA MEDICA HOLDING LLC. RPC MATERIA MEDICA HOLDING LLC covered the costs associated with the publication of this article. The drug Prospekta is manufactured by RPC MATERIA MEDICA HOLDING LLC. Patents for the technology used to prepare Prospekta belong to the founder of RPC MATERIA MEDICA HOLDING LLC. The authors have fully disclosed these interests to the Russian Journal of Geriatric Medicine.

ORCID АВТОРА:

Коберская Н. Н. / Koberskaya N. N. — 0000-0002-3110-4764

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Petersen R. C. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2016 ; 22 (2 Dementia) : 404–418. doi: 10.1212/CON.0000000000000313.
- Seo E. H., Kim H., Choi K. Y., et al. Pre-Mild Cognitive Impairment: Can Visual Memory Predict Who Rapidly Convert to Mild Cognitive Impairment? *Psychiatry Investig.* 2018 ; 15 (9) : 869–875. doi: 10.30773/pi.2018.07.29.1.
- Papp K. V., Buckley R., Mormino E., et al. Clinical meaningfulness of subtle cognitive decline on longitudinal testing in preclinical AD. *Alzheimers Dement.* 2020 ; 16 (3) : 552–560. doi: 10.1016/j.jalz.2019.09.074.
- Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. // *Неврологический журнал*. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 4–12. [Yahno N. N. Kognitivnye rasstrojstva v neurologicheskoy klinike. *Neurologicheskij zhurnal*. 2006 ; 11 (1) : 4–12 (In Russ.)].
- Jessen F., Amariglio R. E., van Boxtel M., et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014 ; 10 (6) : 844–852. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- Коберская Н. Н., Остроумова Т. М. Доумеренное когнитивное снижение. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 92–97. [Koberskaya N. N., Ostroumova T. M. Near-moderate cognitive decline. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020 ; 12 (2) : 92–97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-92-97.
- Edmonds E. C., Delano-Wood L., Galasko D. R., et al. Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015 ; 47 (1) : 231–242. doi: 10.3233/JAD-150128.
- Reisberg B., Shulman M. B., Torossian C., et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2010 ; 6 (1) : 11–24. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002.
- Amariglio R. E., Becker J. A., Carmasin J., et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*. 2012 ; 50 (12) : 2880–2886. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011.
- Perrotin A., Mormino E. C., Madison C. M., et al. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol.* 2012 ; 69 (2) : 223–229. doi: 10.1001/archneurol.2011.666.
- Amieva H., Le Goff M., Millet X., et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008 ; 64 (5) : 492–498. doi: 10.1002/ana.21509.
- Caracciolo B., Gatz M., Xu W., et al. Differential distribution of subjective and objective cognitive impairment in the population: a nation-wide twin-study. *J Alzheimers Dis.* 2012 ; 29 (2) : 393–403. doi: 10.3233/JAD-2011-111904.
- Коберская Н. Н., Яхно Н. Н., Гридин В. Н., Смирнов Д. С. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2021. — Т. 13, № 1. — С. 13–17. [Koberskaya N. N., Yahno N. N., Gridin V. N., Smirnov D. S. Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021 ; 13 (1) : 13–17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-13-17.
- Коберская Н. Н., Остроумова Т. М., Перепелов В. А., Смирнов Д. С. Влияние генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на доумеренное когнитивное снижение у пациентов среднего возраста. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2021. — Т. 13, № 4. — С. 66–74. [Koberskaya N. N., Ostroumova T. M., Perepelov V. A., Smirnov D. S. Influence of genetic and comorbid emotional-affective factors on pre-mild cognitive decline in middle-aged patients. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021 ; 13 (4) : 66–74. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-66-74.
- Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А., Локшина А. Б., Гришина Д. А. Додементные когнитивные расстройства. // *Российский журнал гериатрической медицины*. — 2022. — № 1. — С. 48–57. [Koberskaya N. N., Mhitarayan E. A., Lokshina A. B., Grishina D. A. Pre-dementia cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022 ; (1) : 48–57. (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-48-57.
- Захаров В. В., Громова Д. О. Современные подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2017. — Т. 117, № 3. — С. 107–112. [Zacharov V. V., Gromova D. O., Current approaches to management of patients with mild cognitive impairment. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017 ; 117 (3) : 107–112. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201711731107-112.
- Imtiaz B., Tolppanen A. M., Kivipelto M., Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochem Pharmacol.* 2014 ; 88 (4) : 661–670. doi: 10.1016/j.bcp.2014.01.003.
- McAlister C., Schmitter-Edgecombe M. Everyday functioning and cognitive correlates in healthy older adults with subjective cognitive concerns. *Clin Neuropsychol.* 2016 ; 30 (7) : 1087–1103. doi: 10.1080/13854046.2016.1190404.

19. Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Мхитарян Э. А. и др. Влияние состояния физического здоровья и функционального статуса на когнитивные функции у женщин 55–64 лет. // *Успехи геронтологии*. — 2021. — Т. 34, № 3. — С. 345–351. [Tkacheva O. N., Runikhina N. K., Mkhitarayan E. A., et al. The effect of physical health and functional status on cognitive functions in women aged 55–64 years old. *Advances in gerontology = Uspekhi gerontologii*. 2021 ; 34 (3) : 345–351. (In Russ.).] doi: 10.34922/AE.2021.34.3.002.
20. Davis D. G., Schmitt F. A., Wekstein D. R., Markesbery W. R. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999 ; 58 (4) : 376–388. doi: 10.1097/00005072-199904000-00008.
21. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009 ; 47(10) : 2015–2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.
22. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 ; 8 (3) : 448–460. doi: 10.1017/s155617702813248.
23. Коберская Н. Н., Табеева Г. П. Современная концепция когнитивного резерва. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 96–102. [Koberskaya N. N., Tabeeva G. P. The modern concept of cognitive reserve. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019 ; 11 (1) : 96–102. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-96-102.
24. Werner P. Knowledge about symptoms of Alzheimer's disease: correlates and relationship to help-seeking behavior. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 ; 18 (11) : 1029–1036. doi: 10.1002/gps.1011.
25. Canevelli M., Adali N., Tainturier C., et al. Cognitive interventions targeting subjective cognitive complaints. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013 ; 28 (6) : 560–567. doi: 10.1177/1533317513494441.
26. Greenwood P. M., Parasuraman R. Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Front Aging Neurosci*. 2010 ; 2 : 150. doi: 10.3389/fnagi.2010.00150.
27. Jellinger K. A., Attems J. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 ; 15 (1) : 29–43. doi: 10.31887/DCNS.2013.15.1/jellinger.
28. Tortora C., Di Crosta A., La Malva P., et al. Virtual reality and cognitive rehabilitation for older adults with mild cognitive impairment: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2024 ; 93 : 102146. doi: 10.1016/j.arr.2023.102146.
29. Low L. F., Harrison F., Lackersteen S. M. Does personality affect risk for dementia? A systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 ; 21 (8) : 713–728. doi: 10.1016/j.jagp.2012.08.004.
30. Yu X. H., Li X. R., Du Z. R., et al. Effects of non-pharmacological interventions for adults with subjective cognitive decline: a network meta-analysis and component network meta-analysis. *BMC Med*. 2024 ; 22 (1) : 272. doi: 10.1186/s12916-024-03491-z.
31. Lenze E. J., Voegtle M., Miller J. P., et al. Effects of Mindfulness Training and Exercise on Cognitive Function in Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 ; 328 (22) : 2218–2229. doi: 10.1001/jama.2022.21680.
32. Smart C. M., Karr J. E., Areshenkoff C. N., et al. Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations. *Neuropsychol Rev*. 2017 ; 27 (3) : 245–257. doi: 10.1007/s11065-017-9342-8.
33. Hart T., Tsaousides T., Zanca J. M., et al. Toward a theory-driven classification of rehabilitation treatments. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 ; 95 (1 Suppl) : S33–44.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2013.05.032.
34. Lautenschlager N. T., Cox K. L., Flicker L., et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008 ; 300 (9) : 1027–1037. doi: 10.1001/jama.300.9.1027. Erratum in: *JAMA*. 2009 ; 301 (3) : 276.
35. Tsai A. Y., Yang M. J., Lan C. F., Chen C. S. Evaluation of effect of cognitive intervention programs for the community-dwelling elderly with subjective memory complaints. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 ; 23 (11) : 1172–1174. doi: 10.1002/gps.2050.
36. Rabin L. A., Wang C., Katz M. J., et al. Predicting Alzheimer's disease: neuropsychological tests, self-reports, and informant reports of cognitive difficulties. *J Am Geriatr Soc*. 2012 ; 60(6) : 1128–1134. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03956.x.
37. Rebok G. W., Ball K., Guey L. T., et al. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014 ; 62 (1) : 16–24. doi: 10.1111/jgs.12607.
38. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 ; 385 (9984) : 2255–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
39. Sloane P. D., Zimmerman S., Suchindran C., et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000–2050: potential implication of treatment advances. *Annu Rev Public Health*. 2002 ; 23 : 213–231. doi: 10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140525.
40. Hu M., Wu X., Shu X., et al. Effects of computerised cognitive training on cognitive impairment: a meta-analysis. *J Neurol*. 2021 ; 268 (5) : 1680–1688. doi: 10.1007/s00415-019-09522-7.
41. Jedrzejewski M. K., Ewbank D. C., Wang H., Trojanowski J. Q. The Impact of Exercise, Cognitive Activities, and Socialization on Cognitive Function: Results From the National Long-Term Care Survey. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014 ; 29 (4) : 372–378. doi: 10.1177/1533317513518646.
42. Mendiola-Precoma J., Berumen L. C., Padilla K., Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2016 ; 2016 : 2589276. doi: 10.1155/2016/2589276.
43. Franchini F., Musicco M., Ratto F., et al. The LIBRA Index in Relation to Cognitive Function, Functional Independence, and Psycho-Behavioral Symptoms in a Sample of Non-Institutionalized Seniors at Risk of Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2019 ; 72 (3) : 717–731. doi: 10.3233/JAD-190495.
44. Petersen R. C., Joyner M. J., Jack C. R. Jr. Cardiorespiratory Fitness and Brain Volumes. *Mayo Clin Proc*. 2020 ; 95 (1) : 6–8. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.11.011.
45. Davis J. C., Bryan S., Marra C. A., et al. Challenges with cost-utility analyses of behavioural interventions among older adults at risk for dementia. *Br J Sports Med*. 2015 ; 49 (20) : 1343–1347. doi: 10.1136/bjsports-2013-092743.
46. Giacosa A., Adam-Blondon A. F., Baer-Sinnott S., et al. Alcohol and wine in relation to cancer and other diseases. *Eur J Cancer Prev*. 2012 ; 21 (1) : 103–108. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834761d3.
47. Mushtaq R., Shoib S., Shah T., Mushtaq S. Relationship between loneliness, psychiatric disorders and physical health? A review on the psychological aspects of loneliness. *J Clin Diagn Res*. 2014 ; 8 (9) : WE01–WE4. doi: 10.7860/JCDR/2014/10077.4828.
48. Mielke M. M., James B. D. Women who participated in the paid labor force have lower rates of memory decline: Working to remember. *Neurology*. 2020 ; 95 (23) : 1027–1028. doi: 10.1212/WNL.0000000000010987.
49. Okonkwo O. C., Schultz S. A., Oh J. M., et al. Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD. *Neurology*. 2014 ; 83 (19) : 1753–1760. doi: 10.1212/WNL.0000000000000964. Erratum in: *Neurology*. 2015 ; 84 (9) : 963. doi: 10.1212/WNL.0000000000001434.

50. Speisman R. B., Kumar A., Rani A., et al. Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats. *Brain Behav Immun.* 2013 ; 28 : 25–43. doi: 10.1016/j.bbi.2012.09.013.
51. Iso-Markku P., Kujala U. M., Knittle K., et al. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med.* 2022 ; 56 (12) : 701–709. doi: 10.1136/bjsports-2021-104981.
52. Ito K., Chapman R., Pearson S. D., et al. Evaluation of the Cost-effectiveness of Drug Treatment for Alzheimer Disease in a Simulation Model That Includes Caregiver and Societal Factors. *JAMA Netw Open.* 2021 ; 4 (10) : e2129392. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29392. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2024 ; 7 (8) : e2433754. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.33754.
53. Коберская Н. Н. Сердечно-сосудистые факторы риска когнитивного дефицита и пути коррекции. // *Медицинский Совет.* — 2022. — № 2. — С. 35–43. [Koberskaya N. N. Cardiovascular risk factors for cognitive deficiency and options for correction. *Meditinskii sovet = Medical Council.* 2022 ; (2) : 35–43. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-35-43.
54. Alhalaseh L., Makahleh H., Al-Saleem B., et al. Functional Status in Relation to Common Geriatric Syndromes and Sociodemographic Variables — A Step Forward Towards Healthy Aging. *Clin Interv Aging.* 2024 ; 19 : 901–910. doi: 10.2147/CIA.S462347.
55. Pickering A. N., Hamm M. E., Dawdani A., et al. Older Patient and Caregiver Perspectives on Medication Value and Deprescribing: A Qualitative Study. *J Am Geriatr Soc.* 2020 ; 68 (4) : 746–753. doi: 10.1111/jgs.16370.
56. Stewart P. T., Rahman M. B., Chiew A. L., et al. Cognitive impairment following sedative overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2024 ; 62 (3) : 152–163. doi: 10.1080/15563650.2024.2327554.
57. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Проспекта [Электронный ресурс]. // *Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза.* — 2023. [Prospecta. Summary of Product Characteristics (SPCs) [Electronic resource]. *Unified Register of Registered medicines of the Eurasian Economic Union.* 2023. (In Russ.)]. Режим доступа: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/register/26/ru/register/registered-medicinal-products/66cdae4330dcf85cade65972>, свободный.
58. Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии. Общая фармакопейная статья Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания, ОФС.1.7.0001 [Электронный ресурс]. // *Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств.* — 2023. [Biologicheskie lekarstvennye preparaty, poluchennye na osnove gradual'noy tekhnologii. Obshchaya farmakopeynaya stat'ya Gosudarstvennoy farmakopei Rossijskoj Federacii XV izdaniya, OFS.1.7.0001 [Electronic resource]. *Institute of Pharmacopoeia and Standardization in the Field of Drug Circulation.* (In Russ.)]. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tekhnologii/>, свободный.
59. Боголепова А. Н., Мхитарян Э. А. Особенности фармакотерапии сосудистых когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста. // *Российский журнал гериатрической медицины.* — 2024. — № 2. — С. 124–132. [Bogolepova A. N., Mhityryan E. A. Features of pharmacotherapy of vascular cognitive impairment in elderly and senile patients. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2024 ; (2) : 124–132. (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-2-2024-124-132.
60. Камчатнов П. Р., Кисляк О. А., Скипетрова Л. А. и др. Лечение астенического синдрома в амбулаторной практике: метаанализ результатов клинических исследований антиастенического препарата. // *РМЖ.* — 2024. — № 11. С. 19–25. [Kamchatnov P. R., Kislyak O. A., Skiptrova L. A., et al. Treatment of asthenic syndrome in outpatient practice: meta-analysis of the results concerning clinical trials of an antiasthenic drug. *RMJ.* 2024 ; (11) : 19–25. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2225-2282-2024-11-4.
61. Левин О. С., Ковальчук В. В., Путилина М. В. и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений различного генеза у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы (ПАРУС). // *Эффективная фармакотерапия.* — 2022. — Т. 18, № 43. — С. 78–83. [Levin O. S., Koval'chuk V. V., Putilina M. V., et al. Therapy of Moderate Cognitive Impairment of Various Genesis in Patients with Chronic Somatic Diseases: Results of a Multicenter Open Prospective Observational Program (PARUS). *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2022 ; 18 (43) : 78–83. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-43-78-83.
62. Шварцман Г. И., Скоромец А. А., Живолупов С. А., и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений и астении у пациентов с цереброваскулярной патологией: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* — 2022. — Т. 122, № 8. — С. 88–94. [Shvartsman G. I., Skoromets A. A., Zhivolupov S. A., et al. Therapy of moderate cognitive impairment and asthenia in patients with cerebrovascular pathology: results of a prospective observational study. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022 ; 122 (8) : 88–94. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202212208188.