УДК 616.831-005+616.89-008.46-008.454-07+616.892.32

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

© Виктор Степанович Мякотных, Алёна Петровна Сиденкова, Виктор Николаевич Мещанинов

Уральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Контактная информация: Виктор Степанович Мякотных — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и гериатрии. E-mail: vmaykotnykh@yandex.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9091-1390**.**

Поступила: 28.09.2021 ***Одобрена: 18.10.2021*** ***Принята к печати: 17.11.2021***

РЕЗЮМЕ. Расстройства когнитивных функций, деменция — часто встречающиеся патологические состояния у представителей пожилого и старческого возраста. В мире живут 52 миллиона человек, страдающих деменцией, и почти 8 миллионов случаев заболевания вновь выявляется ежегодно. Сегодня все более популярной становится гипотеза о сочетании многих возраст-ассоциированных заболеваний и патологических состояний, принимающих участие в патогенезе когнитивного дефицита, деменции. На основе использования литературных данных и собственного научного и клинического опыта авторами статьи рассматривается данный вариант формирующейся деменции у пожилых лиц с учетом высокой частоты развития у них не только болезни Альцгеймера, но и цереброваскулярной, эндокринной и других видов патологии. Представлены сведения о классификации, диагностике, лечении сочетанных поражений центральной нервной системы, о методах раннего выявления когнитивного снижения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивные расстройства; деменция; болезнь Альцгеймера; возраст; пол.

LATE-LIFE COGNITIVE DISORDERS

© Viktor S. Myakotnykh, Alyona P. Sidenkova, Viktor N. Meshchaninov

Ural State Medical University. 620028, Yekaterinburg, Repin str., 2

Contact information: Viktor S. Myakotnykh — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics. E-mail: vmaykotnykh@yandex.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9091-1390.

Received: 28.09.2021 ***Revised: 18.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

SUMMARY. Disorders of cognitive functions, dementia are common pathological conditions in the elderly and senile age. There are 52 million people living with dementia in the world, and almost 8 million cases of the disease are newly detected every year. Today, the hypothesis of a combination of many age-associated diseases and pathological conditions involved in the pathogenesis of cognitive deficits, dementia, is becoming increasingly popular. Based on the use of literature data and their own scientific and clinical experience, the authors of the article consider this variant of developing dementia in the elderly, taking into account the high frequency of developing not only Alzheimer's disease, but also cerebrovascular, endocrine and other types of pathology. The article presents information on the classification, diagnosis, treatment of combined lesions of the central nervous system, methods of early detection of cognitive decline.

KEY WORDS: cognitive disorders; dementia; Alzheimer's disease; age; gender.

ВВЕДЕНИЕ

Одними из наиболее часто встречающихся возраст-ассоциированных патологических состояний являются когнитивные расстройства, представляющие собой нарушения когнитивных функций — психических процессов, необходимых для приобретения знаний [12, 18, 25]. Именно поэтому когнитивные функции часто называют познавательными, необходимыми для рассуждений и работы с информацией. Эти функции отвечают за восприятие, внимание, обучение, память, владение речью, принятие решений, что позволяет нам адаптироваться к новым условиям, справляться с выполнением рутинных и сложных задач, использовать наши знания и опыт. Снижение когнитивных функций ведет к трудностям в усвоении новой информации и навыков. В случаях, когда когнитивные функции снижены настолько, что невозможно выполнять хорошо известные и ранее усвоенные профессиональные и бытовые умения, а также справляться с повседневными задачами в личной, семейной жизни, речь идет о той или иной степени выраженного когнитивного расстройства, о деменции [5, 18, 25].

Существует несколько определений деменции, но все они так или иначе подчеркивают тот факт, что деменция — это приобретенное, но никак не врожденное слабоумие. И поэтому не стоит путать и отождествлять деменцию с врожденной умственной отсталостью, определяемой термином «олигофрения», несмотря на то что олигофрения также в большинстве своем является приобретенной патологией, но в отличие от деменции — в период внутриутробного развития или же непосредственно во время родового акта.

ВОПРОСЫ ВОЗРАСТНОЙ НОРМЫ

Прежде чем рассматривать те или иные варианты когнитивных нарушений, деменции у представителей пожилого и старческого возраста, следует внести ясность в понимание возрастзависимых, физиологических особенностей познавательной деятельности. Когда речь идет о детях, подростках, мы прекрасно понимаем, что возможности их познавательной деятельности не такие, как у взрослых. Но в пожилом и старческом возрасте, так же, как и в детском, есть свои особенности процесса познания. Эти особенности не укладываются в понятие патологии, но заставляют задуматься о некоей физиологической возрастной норме. И поэтому в процессе диагностики когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста необходимо иметь в виду возрастные, физиологические особенности индивидуума. При нормальном старении в целом сохраняются: память на текущие и отдаленные события жизни; приобретенные в прошлом навыки; словарный запас; способность к обобщениям и вынесению умозаключений; общие знания; функции гнозиса и праксиса в целом. Но даже при этом условии когнитивные функции все же претерпевают некоторые изменения:

- уменьшается скорость реакции на внешние стимулы, это проявляется незначительной замедленностью мнестико-интеллектуальных процессов;
- снижается способность концентрировать внимание в течение длительного времени, поэтому быстрее, чем в более молодые годы, наступает интеллектуальная усталость, человек чаще отвлекается при умственной нагрузке;
- снижается объем оперативной памяти, поэтому трудно одновременно работать с несколькими источниками информации;
- снижается способность быстро переключать внимание; появляется определенная интеллектуальная ригидность.

Таким образом, при нормальном старении могут незначительно меняться только показатели нейродинамики, сами же когнитивные функции сохранены. Это позволяет нормально стареющему человеку сохранять прежний уровень интеллектуальной, социальной активности, быть не только адаптированным, но и успешным во всех сферах его деятельности [11, 12]. И когда Вы слышите жалобы на забывчивость, частую отвлекаемость, рассеянность, Вам, как врачу, необходимо ответить на вопрос: «Кто перед Вами: пациент с тем или иным когнитивным расстройством или стареющий человек, обративший внимание на то, что его ум стал не таким острым как прежде?» Для ответа на этот вопрос необходимо предпринять следующие шаги: а) уточнить, есть ли снижение уровня функционирования человека по сравнению с периодом, когда эти жалобы отсутствовали; б) «измерить» когнитивные функции с помощью специальных шкал. Это позволит объективизировать жалобы пожилого пациента и уточнить выраженность его когнитивного снижения. В результате такого диагностического процесса можно не только ответить на вопрос: «Кто перед Вами: нормально стареющий человек или пациент с ког-

нитивным расстройством?», но и определить выраженность когнитивного снижения и вид когнитивного расстройства — легкое (умеренное) расстройство или деменция [25, 51].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, ДЕМЕНЦИИ

Деменция рассматривается многими исследователями как эпидемия XXI века. Сегодня в мире живут 52 миллиона человек с деменцией, и почти 8 миллионов случаев заболевания выявляют каждый год. По оценке ВОЗ, к 2050 году число людей с деменцией приблизится к 150 миллионам. Тем не менее считается, что при соблюдении ряда превентивных мер вероятность формирования деменции возможно понизить на 40% [5].

По поводу распространенности когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции, сколько-либо отчетливых статистических данных не существует в силу многих причин, основная из которых — техническая невозможность обследования за короткий промежуток времени всей человеческой популяции.

Наиболее распространенной причиной деменции считается болезнь Альцгеймера (БА). На нее приходится, по данным зарубежных исследователей, 60–70% всех случаев, хотя в разных странах показатели распространенности БА существенно различаются. В США, например, 1,6% населения в возрасте 65–74 лет страдают БА, в 75–84 лет — 19%, в возрасте 84 лет и старше – 42% [40, 48]. В других странах распространенность БА составляет 0,4–0,5%, а среди населения так называемых слаборазвитых стран случаи заболевания встречаются значительно реже, чем в странах с высоким экономическим и образовательным потенциалом [12, 31, 48, 49]. Возможно, это связано с низкими показателями средней продолжительности жизни населения развивающихся стран, и при этом условии возрастная зависимость БА не успевает себя проявить. В России распространенность БА до недавнего времени оценивалась в 0,89–1,0%, а сосудистой деменции — в 5,4% среди лиц старше 60 лет [19, 48]. Диагностика, в том числе ранняя, когнитивных нарушений и деменции обычно не вызывает больших затруднений при условии обследования пациента пожилого и старческого возраста у специалиста — психиатра. Но согласно положениям Закона и психиатрической помощи [6], для этого в подавляющем большинстве случаев необходимо согласие самого пациента или его родственников, которое по разным причинам удается получить далеко не всегда. Консультация врача-гериатра, несмотря на прописанные в его Профессиональном стандарте положения [16], также не может решить проблему окончательной диагностики деменции. И это связано как с медицинскими, так и с юридическими аспектами. Именно поэтому количество диагностированных случаев деменции в нашей стране значительно меньше, чем реальное число лиц пожилого и старческого возраста, страдающих этим недугом.

Деменция оказывает физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие не только на страдающих ею людей, но и на людей, осуществляющих уход за ними, на семьи и общество в целом. Нашими исследованиями показано, что 74,7% людей, ухаживающих за больными деменцией, в течение 1–2 лет приобретают те или иные черты психического расстройства — невротической (48,1%), тревожной-депрессивной (17,7%) и аффективной (8,9%) окраски [13].

ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Деменция — так называемый «зонтичный» термин, объединяющий сразу несколько видов болезней со сходными симптомами и конечными результатами. И до сего времени трудно сказать, представляет ли БА основу деменции, или все же деменция — результат многих сочетающихся между собой у одного и того же пациента патологий [2, 48]. Для того чтобы ближе подойти к решению этой давно дискутируемой проблемы, нужно более подробно остановиться на факторах риска формирования когнитивных расстройств, деменции.

Все факторы риска можно подразделить на неустранимые, т.е. не подлежащие коррекции, и устранимые, коррекция которых возможна.

К неустранимым факторам формирования деменции относится, кроме пожилого и старческого возраста, пол заболевших. У мужчин вероятность развития данной патологии ниже, даже с поправкой на меньшую продолжительность жизни. Считается, что эти различия связаны с наблюдаемой разницей в количестве и качестве нейронов и нейронных сетей у представителей разного пола [3, 12]. Из данных, полученных членами Ассоциации изучения болезни Альцгеймера (США), следует, что 2/3 страдающих деменцией — женщины. В наших исследованиях этот показатель

доходит до 84,6% [12]. У женщин деменция протекает в более тяжелых клинических формах, чем у мужчин, они быстрее теряют познавательные способности [44]. Имеет значение количество детей, рожденных женщиной. Согласно представленной на Международной конференции в Чикаго (США) статистике, включавшей 14 595 наблюдений, женщины, у которых было трое детей и более, имели на 12% меньшую вероятность деменции, чем их сверстницы с одним ребенком. А у женщины, которая в общей сложности провела на 12,5% больше месяцев беременности, чем среднестатистическая и в остальном идентичная женщина, риск развития БА был примерно на 20% ниже [38]. Указанные зависимости сохранялись после учета всех возможных поправок: влияния лишнего веса, перенесенных инсультов и др. Предполагается, что под воздействием беременности и материнства в организме женщины происходит гормональная перестройка «накапливающегося» характера. И чем больше времени женщина провела в таком состоянии за всю свою жизнь, тем ниже вероятность образования у нее амилоидных бляшек — важнейшего субстрата нейродегенеративной патологии [29, 47, 55].

К неустранимым факторам риска когнитивных нарушений можно отнести и неблагоприятную наследственность. Выделяют даже семейно-наследственную причину деменций. Семейные формы первичных деменций, в частности БА, составляют около 10% от всех случаев заболевания. Комбинация генетических и гистопатологических данных лежит в основе формирования амилоидной гипотезы БА [57]. Масштабное исследование, проведенное в Швеции с участием 11 884 близнецовых пар, среди которых 392 страдали БА, показало, что наследуемость заболевания может составлять от 58 до 79% [37]. Но наследственный фактор, как известно, играет негативную роль при целом ряде возраст-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе цереброваскулярных, ведущих к вторичной, «симптоматической» деменции, при сахарном диабете и т.д.

При множестве устранимых факторов риска когнитивных нарушений основные из них три. Первый и наиболее неоднозначный фактор — потребление алкоголя. Согласно французским исследованиям на выборке в десятки тысяч человек, мужчины с явно избыточным потреблением алкоголя повышали свой риск формирования деменции в 3,36 раза, женщины — в 3,34 раза. В среднем алкоголь повышает вероятность деменции на 20%, но только у тех, кто пьет более 210 мл чистого алкоголя в неделю [55]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что у лиц, потребляющих алкоголь в меньших количествах, в эквиваленте не более 28 мл спирта в день, на 26–28% меньше вероятность развития деменции [43, 55].

Второй фактор риска — серьезная травма головы в пожилом возрасте. Например, среди пожилых канадцев, перенесших травму, в среднем через четыре года в каждом шестом случае развивалась деменция, что почти вдвое выше среднего риска [55].

Третий фактор риска — загрязнение воздуха, в особенности продуктами горения древесины и выхлопными газами автомобилей. Эти факторы повышают вероятность развития когнитивных расстройств и деменции в пожилом возрасте соответственно на 74 и 66% [50].

В самые последние годы все чаще в качестве серьезного фактора риска когнитивных нарушений стали позиционировать нехватку образования. Этот фактор особенно влияет на развитие ранней деменции, в возрасте до 45 лет, риск которой для лиц без высшего и законченного среднего образования выше на 60%. Отсюда положение о полезности так называемого когнитивного резерва и продолжения образования на протяжении всей жизни, в любом возрасте [12, 49].

Люди с нарушением слуха в возрасте от 45 до 65 лет на 90% чаще остальных становятся жертвами деменции. Артериальная гипертензия и ожирение повышают риск деменции на 60%. После 65 лет главными «ускорителями» деменции выступают депрессия (поднимает вероятность деменции на 90%), курение (на 60%) и социальная изоляция (тоже на 60%). Сахарный диабет увеличивает риск деменции на 50%, недостаток физической активности — на 40% [55].

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ОСНОВЫ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В МКБ-10 когнитивные расстройства представлены легким когнитивным расстройством (F06.7) и деменциями (F00-03). В последние годы нередко используется также термин «мягкое когнитивное снижение» [21] как вариант начальных проявлений когнитивной дисфункции.

Выделяют первичные, вторичные и смешанные деменции. Первичные деменции формируются в результате поражения деге-

нативным процессом наиболее уязвимых для него участков мозга, отвечающих за формирование когнитивных функций. К первичным деменциям относятся БА, болезни телец Леви, Паркинсона, Гентингтона и др. Для первичных деменций характерны постепенное начало, неуклонно-прогредиентное течение, клинически специфический когнитивный профиль, отсутствие признаков экзогенных поражений, выявляемых, в частности, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Вторичные деменции — следствие заболеваний, при которых патологический процесс поражает головной мозг не избирательно, а наравне с другими органами. Примеры вторичных деменций: сосудистая деменция, нормотензивная гидроцефалия, дисметаболические энцефалопатии, в частности, алкогольная, гипоксическая, деменция при гипотиреозе, при дефицитах витаминов B_1, B_{12}, фолиевой кислоты, белков, при интоксикации солями металлов (алюминия, цинка, меди) и лекарственными препаратами (холинолитиками, барбитуратами, бензодиазепинами, нейролептиками, солями лития и др.), как следствие нейроинфекций и демиелинизирующих заболеваний (ВИЧ, болезнь Крейтцфельда–Якоба, прогрессивный паралич, рассеянный склероз, последствия менингоэнцефалитов, посттравматическая деменция и т.д.).

Смешанная деменция, по сути, является полифакторным расстройством и развивается в результате сочетанного воздействия на структуры головного мозга двух и более патологических процессов, один из которых — дегенеративный. Примером наиболее частой формы такой деменции является деменция вследствие БА и цереброваскулярной болезни. К преобладанию именно такого варианта деменции у представителей пожилого и старческого возраста склоняются сегодня многие исследователи [2, 12, 48]. И связано это с множеством факторов.

ОБОСНОВАНИЕ СМЕШАННЫХ ФОРМ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Выявлены общие нейрохимические параметры при первичных и вторичных деменциях. Согласно холинергической гипотезе патогенеза деменций, холинергический дефицит вненозологичен, и тяжесть нарушений памяти соотносится с нарушением функционирования глутаматной системы при любом варианте деменций. Нейрохимические, нейровизуализационные, генетические исследования также выявляют единые патогенетические звенья сосудистого и первично-дегенеративного поражения головного мозга. Более того, установлены общие факторы риска развития БА и сосудистой деменции: артериальная гипертензия у лиц среднего (45–59 лет) возраста, гиперхолестеринемия с увеличением уровня липопротеидов низкой плотности, сахарный диабет, атеросклероз сонных артерий, курение.

Обращают на себя внимание два обстоятельства, возникающих в процессе диагностики какой-либо конкретной клинической формы деменции, в частности БА, у пациентов пожилого и старческого возраста в России. Это, во-первых, редкость окончательного диагноза БА, а во-вторых, очень частое присутствие мультиморбидности [12, 22], вследствие которой причиной развивающейся деменции могут быть и многие другие патологии, а не только БА. И это при том, что мировая статистика свидетельствует о преобладании именно БА в структуре возраст-ассоциированных когнитивных расстройств. Не исключено также влияние на процесс диагностики и некоторых других факторов, таких, например, как трудности в диагностике БА при явном присутствии сердечно-сосудистых, эндокринных и других заболеваний, необходимость решения вопроса о дееспособности пациента и т.д. Имеет значение и отсутствие средств специфического лечения БА при большой палитре эффективных методов лечения, используемых в терапии иной возраст-ассоциированной патологии.

Действительно, при нарастающих когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте мы нередко имеем дело не с одной церебральной патологией, а с их сочетанием, скорее всего — с комбинацией двух–трех заболеваний и/или патологических состояний (например, БА, цереброваскулярной болезни, сахарного диабета). Данное предположение находит свое подтверждение не только в общности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее тяжелого течения БА в пожилом и старческом возрасте. Установлено, что у лиц, страдающих БА, снижается уровень эндогенного инсулина в головном мозге и в связи с этим даже предложено рассматривать БА в качестве сахарного диабета 3-го типа [9, 39]. В недавно представленных американскими авторами результатах исследований указывается

на то, что в зависимости от расы у 50,6–70,7% пациентов, страдавших БА, были обнаружены признаки других патологий, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, и только у 19,5–42,0% больных БА протекала как изолированная форма деменции [27]. Это предполагает, что даже при самом точном диагнозе БА нельзя исключить ту или иную степень участия в формировании и прогрессировании деменции иных, кроме данного заболевания, патологий. Это особенно актуально для представителей пожилого и старческого возраста со свойственной им полиморбидностью [12, 22, 23, 48]. Соблюдение рекомендованной для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний диеты, сохранение физической и интеллектуальной активности в преклонном возрасте, прием некоторых витаминных препаратов способствуют, как оказалось, профилактике не только сердечно-сосудистой патологии, но и БА [9, 45].

Весьма интересными и неоднозначными представляются данные о преимущественном поражении тех или иных структур головного мозга при разных нозологических вариантах деменции. В процессе формирования БА происходит процесс потери нейронов и синаптических связей в корковых и некоторых подкорковых структурах головного мозга. Итогом является атрофия и дегенерация височных и теменных долей головного мозга, участков фронтальной коры и поясной извилины [58]. Но ни бета-амилоид, ни тау-белок, являющиеся морфологической основой БА, не обладают доказанной избирательностью поражения определенных структур головного мозга. Известно лишь, что отложения бета-амилоида преимущественно в митохондриях нервных клеток нарушают гомеостаз ионов кальция в нейронах и даже могут спровоцировать их апоптоз. Кроме того, бета-амилоид может тормозить деятельность ряда ферментов и негативно влиять на процессы утилизации глюкозы в структурах головного мозга [10, 32]. Но такие же изменения сопровождают, как известно, атрофические процессы иного происхождения, в частности сосудистого и токсического. Вторичные воспалительные процессы тоже не объясняют ни причин деменции, ни локализации поражения тех или иных структур головного мозга именно при БА, так как воспаление сопутствует повреждению тканей практически при любом заболевании. Более того, амилоидоз поражает не только головной мозг, но и многие другие органы и системы, в том числе сердечно-сосудистую, и это общеизвестно. Высказывается даже мысль о том, что у БА существует не одна, а множество причин, и именно поэтому заболевание может быть клинически неоднородным [28].

Таким образом, у лиц преклонного возраста, даже несмотря на практически неоспоримое подтверждение диагноза БА, не следует ограничиваться данным «приговором», а продолжить тщательное и углубленное обследование каждого пациента с целью выявления коморбидной БА патологии.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Существуют принципиальные различия между диагностикой когнитивных расстройств как таковых и диагностикой конкретных клинических форм деменции.

Самый важный этап в диагностике когнитивных нарушений — это их наиболее раннее выявление. Именно ранняя диагностика способствует ранней же профилактике формирования деменции вплоть до недопущения значительного усиления когнитивных расстройств [8, 20]. Но отличительной особенностью когнитивных расстройств является их постепенное развитие, что в значительной степени мешает ранней диагностике. Более того, жалобы пациентов при возрастной когнитивной дисфункции, при легком когнитивном расстройстве и при деменции похожи. Чаще это жалобы на забывчивость, которую как сам пациент, так и окружающие его лица, в том числе врачи, трактуют как нормальные проявления старения [18]. Тем не менее критерии легкого (умеренного) когнитивного расстройства все же существуют. К ним относятся: жалобы на забывчивость; признаки ухудшения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой; объективные свидетельства, полученные с помощью нейропсихологических тестов; отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности; отсутствие признаков деменции (например, при оценке по шкале MMSE пациент набирает 25–27 баллов).

Пациенты с умеренными когнитивными расстройствами нуждаются в наблюдении, регулярной повторной оценке их когнитивных функций, коррекции факторов неблагоприятного влияния на психические функции. Это факторы сердечно-сосудистого риска, сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, дефицит витаминов группы В, витамина D, фолиевой кислоты и т.д. Многочис-

ленные исследования указывают на весьма определенные коррелятивные взаимоотношения между снижением когнитивных возможностей у пожилых людей и одновременным уменьшением минеральной плотности кости, особенно у женщин. Можно предположить, что существуют некоторые общие патогенетические механизмы развития слабоумия, БА и остеопороза. Это подтверждается тем, что у пациентов с БА выявлен повышенный метаболизм костной ткани. Об этом свидетельствуют повышенные уровни остеокальцина в сыворотке крови и гидроксипролина в моче при БА [11, 17].

Прижизненная диагностика БА у гериатрических пациентов весьма затруднительна и основывается более на субъективных, анамнестических данных, чем на объективной ситуации. Существующие шкалы, с помощью которых можно определить наличие и степень выраженности когнитивных нарушений, в своей результативной части дают представление именно о расстройствах познавательных функций, но не о причинах данных расстройств. Поскольку у пациента пожилого и старческого возраста в подавляющем большинстве случаев присутствуют признаки сердечно-сосудистых заболеваний, а когнитивные нарушения наиболее часто манифестируют расстройствами запоминания и воспроизведения, то первичный диагноз патологии, вызывающей данные когнитивные расстройства, чаще связывается с цереброваскулярными патологическими процессами. Только при достаточно продолжительном, динамическом наблюдении пациента можно исключить прогрессирование хронической ишемии головного мозга по трем давно известным стадиям [24]. И только в данной ситуации, при отсутствии иных возможных причин поражения структур головного мозга, клиническое мышление врача склоняется к диагностике БА. Этому способствует развитие таких характерных именно для БА патологических проявлений, как парафазии, потеря навыков чтения и письма, отклонения в поведении, бредовые расстройства и т.д. [26, 36, 41, 52]. Реже, в случаях присутствия зрительных галлюцинаций, экстрапирамидных гиперкинезов, отчетливых колебаний расстройств мышления в течение суток диагностическая мысль «поворачивается» в сторону предположительного диагноза нарастающей деменции с тельцами Леви [15, 56]. При отчетливых патологических расстройствах эмоций, личности, поведения может быть предположен диагноз лобно-височной деменции [25, 53]. При этом практикующими врачами почти не рассматриваются варианты интоксикационных, дисметаболических, постгипоксических и многих иных вариантов когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста.

В диагностике БА могут помочь некоторые методики, такие как, например, методы нейровизуализации, в том числе КТ, МРТ, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Но выявляемые при этом изменения могут быть связаны отнюдь не только с БА, но и с целым рядом других заболеваний нервной системы. В связи с этим названные методы, конечно же, помогают клиницисту в диагностике, но их результаты, к сожалению, не являются абсолютно достоверным и окончательным подтверждением диагноза именно БА. Оказалось, что даже нередко позиционируемое в качестве облигатного нейровизуализационного признака БА уменьшение объема гиппокампа, миндалины, медиальных отделов височной доли, задней части поясной извилины не только не коррелируют с тяжестью симптомов БА, но и не являются строго специфичными для данного заболевания [33]. С другой стороны, в более молодом возрасте, например в 40–60 лет, при проведении диагностического поиска можно действовать методом исключения, отрицая возможное участие в этиологии и патогенезе деменции других, кроме БА, факторов — сосудистых, токсических, некоторых метаболических. Особое внимание следует уделять таким «находкам» при проведении МРТ, как мелкие, множественные лакунарные инфаркты, лейкоареоз, свидетельствующим о преимущественно сосудистом поражении головного мозга [12, 25]. Пожалуй, наиболее «продвинутой» методикой диагностики БА на сегодняшний день можно считать определение отложений бета-амилоида в мозге при введении в организм некоего состава B (PiB), включающего короткоживущий радиоактивный изотоп углерода C_{11}. Данная методика, разработанная в Питтсбургском университете (США), позволяет визуализировать с помощью ПЭТ распределение амилоида в организме, в том числе в головном мозге [42]. Но проводимые исследования являются пока весьма дорогостоящими и не всем доступными. В качестве альтернативы для диагностики БА предлагается определение содержания бета-амилоида и тау-белка в спинномозговой жидкости [46], в буккальном эпителии [7, 14]. В наших недавних исследованиях [1] установлены корреляции амнезии, нарушения речи,

праксиса, гнозиса с признаками патологии ротовой жидкости и буккального эпителия. Это свидетельствует о существующей прямой корреляции нейродегенеративного процесса, патогенетически связанного с БА, и процессов системного воспаления и дегенерации буккального эпителия. Полученные результаты могут использоваться в прижизненной диагностике БА.

Тем не менее, исходя из сказанного, ранняя прижизненная диагностика БА по-прежнему опирается в основном на возрастные характеристики, известные клинические признаки и анамнестические данные о динамике развития патологического процесса. Но заболеваемость сердечно-сосудистой, в том числе цереброваскулярной, патологией также неуклонно возрастает при увеличении возраста. Однако именно при БА гораздо более отчетливо и детально, чем при хронической ишемии головного мозга, описано прогрессирование психопатологической симптоматики, а выявление таких опорных симптомов, как апраксия, агнозия, имплицитная память, рассматривается в качестве второй стадии БА — стадии ранней деменции. Появление же парафазий, расстройств долговременной памяти наряду с расстройствами поведения, эмоциональной лабильностью, агрессивностью с сопротивлением лицам, пытающимся оказать помощь, бредовыми идеями и вовсе заставляет предположить третью стадию БА — стадию умеренной деменции. Возможно, такое положение дел связано с тем, что психопатологические изменения при БА изучались и описывались преимущественно специалистами-психиатрами, а таковые же изменения психики при хронической ишемии головного мозга — неврологами, которые традиционно больше внимания уделяют неврологическим дефектам, чем психическим отклонениям.

Согласно критериям, предложенным Национальным институтом неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINDS) и Ассоциацией БА (ADRDA) (США) для постановки окончательного диагноза БА рекомендуется проведение гистопатологического анализа тканей головного мозга [34]. И хотя в большинстве случаев прижизненный и посмертный диагнозы БА совпадают [30, 34], указанная рекомендация заставляет усомниться в точности прижизненного диагноза БА, тогда как вторичные деменции диагностируются значительно уверенней. Особенно сложной остается первичная прижизненная диагностика БА в качестве единственной причины нарастающего слабоумия у представителей пожилого и старческого возраста. Именно поэтому в процессе диагностики мягкого когнитивного снижения мы не заостряем внимание на нозологическом его варианте, а сосредотачиваем усилия на проведении ранних профилактических мероприятий [21]. Это вполне логично с точки зрения того, что для БА все-таки не существует методов точной и неоспоримой диагностики.

Для определения вероятной причины когнитивного расстройства применяют методы физикального обследования, лабораторной и инструментальной диагностики, позволяющие уточнить этиологию и преимущественную локализацию патологического процесса. Данные обследования позволяют обнаружить признаки соматических заболеваний и патологических состояний, способных привести к формированию когнитивных нарушений или усугублению их тяжести. И это могут быть не только многие заболевания и дефицитарные состояния, но и нежелательные эффекты полипрагмазии. У лиц пожилого и старческого возраста коморбидные когнитивному дефициту заболевания встречаются крайне часто и могут быть причиной быстрого ухудшения когнитивного статуса пациента [11].

С учетом представления о том, что в пожилом и старческом возрасте чаще встречаются когнитивные расстройства на основе сочетания БА и цереброваскулярного заболевания [2, 12, 48], мы попытались распределить основные варианты такой сочетанной деменции на три категории согласно критериям, представленным отечественными исследователями [4]:

А. Признаки БА и цереброваскулярной патологии присутствуют у данного пациента примерно в равной степени.
Б. Преобладают клинические признаки БА.
В. Преобладают клинические признаки цереброваскулярного заболевания.

Данное подразделение позволило нам для каждого варианта сочетанного патологического процесса выделить наиболее характерные основные и дополнительные диагностические критерии, которые представлены ниже.

А. Признаки БА и цереброваскулярной патологии присутствуют у данного пациента примерно в равной степени.

Основные диагностические критерии: наличие полимодального когнитивного дефицита (нарушения памяти и управляющих функций).

Дополнительные диагностические критерии: выявленные при инструментальном

исследовании признаки сочетанного сосудистого и нейродегенеративного повреждения головного мозга.

Б. Преобладают клинические признаки БА.

Основные диагностические критерии: наличие в клинической картине ведущих признаков БА, дополняемых двумя или более критериями сосудистого когнитивного расстройства.

Дополнительные диагностические критерии: а) наличие признаков нарушения нейродинамических и управляющих функций по данным нейропсихологического исследования на ранней стадии деменции (например, «тест слежения», символьно-цифровой тест); б) наличие сосудистых факторов риска, например, инсульта в анамнезе, очаговой неврологической симптоматики; в) наличие инструментальных признаков, свидетельствующих о цереброваскулярной болезни; г) нарушения накопления биологического аналога глюкозы — 2-фтор-2-дезокси-D-глюкоза (18-ФДГ) по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в проекции базальных ядер и лобных долей и/или таламуса и/или переднего отдела поясной извилины. Для диагностического использования в молекулы ФДГ химическим способом внедряют радиоактивный изотоп фтора — «фтор-18». Пораженные клетки головного мозга гораздо интенсивнее остальных потребляют глюкозу, это позволяет при помощи ПЭТ-сканера зарегистрировать участки накопления препарата — скопления патологически измененных клеток.

В. Преобладают клинические признаки цереброваскулярного заболевания.

Основные диагностические критерии: клинико-нейропсихологические и инструментальные признаки сосудистых когнитивных нарушений плюс два или более дополнительных «нейродегенеративных» признаков БА.

Дополнительные диагностические критерии: а) нарушения речи — амнестическая, семантическая афазия; б) расстройства зрительно-пространственных функций и кратковременной вербальной памяти; в) атрофические изменения теменно-височных отделов коры и/или заднего отдела поясной извилины головного мозга на МРТ; г) снижение уровня бета-амилоидного белка (<380 пг/мл) и повышение тау-протеина (>320 пг/мл) в ликворе; г) снижение уровня нейрональных маркеров N-ацетиласпартата (NAA), глутамата и глутамина (Glx) и повышение уровня лактата в заднем отделе поясной извилины по данным спектрального анализа (МРС); д) нарушение накопления 18-ФДГ по данным ПЭТ в проекции переднего отдела поясной извилины и базальных ганглиев и/или височно-теменных отделов мозга.

Разумеется, далеко не все клиники могут себе позволить провести полный диагностический спектр предлагаемого алгоритма. Но, как показала практика, вполне достаточными для предположительного диагноза сочетанного варианта когнитивного дефицита оказываются даже традиционные методы исследования, а использование ПЭТ и определение уровня нейрональных маркеров лишь уточняет степень выраженности и участия той или иной фоновой для когнитивного снижения патологии в общем дементирующем процессе. Кроме того, при позитивном эффекте от использования сосудистой, микроциркуляторной терапии у пациентов с подозрением на сочетанные варианты деменции участие цереброваскулярного фактора представляется очевидным.

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Специфических, этиопатогенетических методов лечения БА пока, к сожалению, не разработано, и существующие методики являются в своей основе паллиативными. Сердечно-сосудистые заболевания, наоборот, успешно лечатся с использованием множества современных средств медикаментозной и немедикаментозной терапии, и при этом риск развития когнитивных нарушений, деменции в значительной степени снижается, что даже сопровождается снижением показателей биологического возраста пациентов [11, 12]. Конечно же, в течение многих лет велись разработки лекарственных препаратов, которые могли бы воздействовать на ведущие патогенетические звенья БА — бета-амилоид и тау-белок. В научно-исследовательской лаборатории фармацевтической компании Merck & Co. (США) проводились клинические испытания лекарственного препарата «Верубецестат», который относится к ингибиторам фермента бета-секретазы, участвующего в образовании бета-амилоида. Но, согласно последним сообщениям, эти исследования были прекращены из-за низкой эффективности препарата [35]. Потерпели неудачу фармацевтические компании Pfizer Inc. и Johnson & Johnson (США), проводившие испытания препарата «Бапинейзумаб», представляющего собой искусственное антиамилоидное антитело [59]. Реальных путей воздействия на

тау-белок также пока не найдено, хотя поиски ведутся достаточно активно [54].

Если же рассматривать нарастающее старческое слабоумие в качестве сочетания нескольких патологических процессов, то появляется возможность частичного или даже полного «выключения» из многозвенной патогенетической цепи некоторых ее звеньев. Например, при сочетании БА и цереброваскулярного заболевания в качестве причин нарастающего слабоумия вполне возможно целенаправленное патогенетически обусловленное воздействие на сосудистое звено комбинированной патологии. Используются в таких случаях фармакологические средства, действие которых направлено на профилактику и лечение атеросклероза, артериальной гипертензии, нормализацию микроциркуляторной и/или венозной составляющей мозгового кровообращения. Одновременное применение традиционно используемых в лечении когнитивных расстройств лекарственных препаратов — обратимых ингибиторов холинэстеразы (донепезил, экселон, ривастигмин, галантамин, нейромидин и др.) и антагонистов NMDA-рецепторов (мемантин, мемантинол и др.) позитивным образом повлияет на оба звена патогенеза когнитивных нарушений — сосудистое и нейродегенеративное. Использование так называемых предшественников ацетилхолина, например, глиатиллина, цитиколина (цераксона), не считается бесспорно эффективным при лечении БА. Но эти препараты, являясь предшественниками ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, преимущественно фосфолипидов, нередко оказываются эффективными при лечении когнитивных нарушений, вызванных хронической гипоксией головного мозга. И поэтому отчетливо позитивный результат их применения может рассматриваться как своего рода диагностический тест на присутствие цереброваскулярной патологии в качестве одной из причин дементирующего процесса [48]. При подозрении на сосуществование БА с нейротоксической патологией, с расстройствами метаболизма, возникающими на фоне сахарного диабета, например, полезным может оказаться добавление к терапии препаратов тиоктовой кислоты. Рассматривается вопрос о благоприятном эффекте лечения деменции препаратами инсулина, применяемыми интраназально [39]. Имеются сведения о положительных результатах лечения сочетаний БА с иными вариантами деменции с помощью препаратов пептидного ряда, в частности церебролизина, кортексина, обладающих нейротрофическими свойствами [27]. Эти лекарственные средства с помощью имеющихся в их составе аналогов фактора роста нервов (BDNF) могут воздействовать на метаболическое звено комбинированной церебральной патологии с образованием новых нейронных пулов, в том числе активизируя процесс дифференциации стволовых клеток-предшественников [48].

Что же касается психосоциальных направлений в лечении деменции, то здесь не видится принципиальных различий по отношению к тем или иным нозологическим вариантам когнитивных расстройств. Но практически все виды психосоциального, психотерапевтического воздействия, такие как поведенческие, эмоциональные, когнитивные, стимуляторно-ориентированные, оказываются полезными только у пациентов с манифестными клиническими проявлениями когнитивных расстройств, при так называемом мягком когнитивном снижении [21]. Они имеют своей целью не столько остановить процесс нарастающего слабоумия, сколько приспособиться сосуществовать с ним. То же самое можно сказать в отношении осуществления мероприятий по уходу за пациентами, страдающими синдромом старческой астении, основным клиническим проявлением которой, по нашему мнению, как раз и является деменция той или иной степени выраженности [11, 12].

Таким образом, в лечении и профилактике когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста следует использовать все возможные терапевтические мероприятия этиопатогенетического и симптоматического уровней, направленные на преодоление когнитивного дефицита с учетом множества патологических процессов, участвующих в его формировании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленного материала очевидно, что в пожилом и старческом возрасте когнитивные расстройства имеют преимущественно сочетанное происхождение. Это связано с тем, что в процессе старения происходит нарастание мультиморбидности, и многие из возраст-ассоциированных заболеваний могут стать одним из патогенетических звеньев дементирующего процесса даже несмотря на преобладание в нем БА. В отличие от методов диагностики последней, которые все же не дают стопроцентного и неоспоримого резуль-

тата, диагностика других вариантов патологии, которые могут служить патогенетическим «фоном» деменции, представляется более надежной, методически отработанной. В связи с этим терапевтические мероприятия, направленные на лечение сердечно-сосудистой, эндокринной, интоксикационной патологии, могут оказаться весьма полезными в плане «выключения» из патогенетической цепи когнитивного расстройства целого ряда факторов. При этом, конечно же, сохраняются все виды традиционного лечения, направленные на нормализацию, стабилизацию именно когнитивных функций: воздействие на выработку и накопление ацетилхолина, на глутаматергические факторы и т.д. Подобного рода подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений в течение многих лет осуществляются в нашей клинике и приносят исключительно позитивные результаты.

Статья подготовлена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на 2021–2023 гг., рег. № 121030900298-9, тема: «Индивидуализация подбора комплексной геропрофилактической терапии».

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарный В.В., Сиденкова А.П., Резайкин А.В. и др. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике болезни Альцгеймера. Успехи геронтол. 2021; 34(4): 550–7. DOI: 10.34922/AE.2021.34.4.007.
2. Березуцкий М.А., Дурнова Н.А., Андронова Т.А., Синичкина О.В. Болезнь Альцгеймера: экспериментальные и клинические исследования нейробиологических эффектов природных фармакологических средств китайской медицины (обзор литературы). Успехи геронтол. 2020; 33 (2): 273–81. DOI: 10.34922/AE.2020.33.2.008.
3. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Мозг мужчины, мозг женщины. М.: РАМН; 2014.
4. Воронина Е.О. Деменция при сочетанных органических процессах позднего возраста (сосудистом и атрофических): клинико-психопатологические и патогенетические аспекты. Автореф. дис…. канд. мед. наук. М.; 2007.
5. Деменция. Сайт ВОЗ. Доступен по: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia, 2020 (дата обращения 19.09.2021).
6. Закон РФ от 2 июля 1992 г. N 3185-I. О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании. С изменениями и дополнениями. Доступен по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4205/ (дата обращения 19.09.2021).
7. Зуев В.А., Дятлова А.С., Линькова Н.С., Кветная Т.В. Экспрессия ab42, t-протеина, p16, p53 в буккальном эпителии: перспективы диагностики болезни Альцгеймера и темпа старения организма. Бюлл. экспер. биол. 2018; 11: 627–31.
8. Казаковцев Б.А., Поташева А.П., Сиденкова А.П. Бригадные формы оказания психиатрической помощи в российской федерации. Психическое здоровье. 2006; 4 (1): 15–21.
9. Коберская Н.Н. Ранняя диагностика и терапия болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. 2017; 31: 20–7.
10. Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л. и др. Современные представления о патогенезе болезни Альцгеймера: новые подходы к фармакотерапии (обзор). Современные технологии в медицине. 2015; 7(3): 138–48. DOI: 10.17691/stm2015.7.3.19.
11. Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Мещанинов В.Н. и др. Патологическое старение: основные «мишени», возраст-ассоциированные заболевания, гендерные особенности, геропрофилактика. М.: Новый формат; 2021.
12. Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Сиденкова А.П. Возрастные и гендерные аспекты цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств. М.: Триумф; 2020. DOI: 10.32986/978-5-93673-307-9-12-2020.
13. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Березина Д.А. Медицинские, психологические, социальные и гендерные аспекты старения в современной России. Успехи геронтол. 2014; 27(2): 302–9.
14. Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О. и др. Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социально значимых заболеваний. Молекулярная медицина. 2012; 4: 18–23.
15. Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви: клинические проявления, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 1: 6–22.
16. Профессиональный стандарт «Врач-гериатр», утвержденный Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17 июня 2019 года №413н. Доступен по: https://docs.cntd.ru/document/56053771 (дата обращения 19.09.2021).
17. Сиденкова А.П. Болезнь Альцгеймера. Клинические типы. Стадии деменции. Структура синдрома. Екатеринбург: УГМА; 2012.
18. Сиденкова А.П. Когнитивные расстройства позднего возраста — актуальная медицинская, социальная, психологическая проблема современности. Уральский медицинский журнал. 2010; 9(74): 6–9.
19. Сиденкова А.П. Особенности идентификации психических расстройств позднего возраста. Российский психиатрический журнал. 2009; 1: 44–8.

20. Сиденкова А.П., Семке А.В. Психосоциальные причины низкой выявляемости и поздней диагностики когнитивных расстройств у лиц старших возрастных групп. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008; 4(51): 11–4.
21. Сиденкова А.П., Сердюк О.В. Психические расстройства позднего возраста: социально-демографические и эпидемиологические корреляции. Уральский медицинский журнал. 2016; 8(141): 5–8.
22. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
23. Хорошинина Л.П. Развитие гериатрии в современной России — шаг вперед, два шага назад. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4 (4): 35–44.
24. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журн. невропатол. и психиатр. 1985; 85 (9): 1281–8.
25. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Рук-во для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011.
26. Arnáiz E., Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. Acta Neurol. Scand. 2003; 179: 34–41.
27. Barnes L.L., Leurgans S., Aggarwal N.T. et al. Mixed pathology is more likely in black than white decedents with Alzheimer dementia. Neurology. 2015; 85(6): 528–34. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001834.
28. Ben-Gedalya T., Moll L., Bejerano-Sagie M. et al. Alzheimer's disease-causing proline substitutions lead to presenilin 1 aggregation and malfunction. The EMBO Journal. 2015; 34 (22): 2820–39. DOI: 10.15252/embj.201592042.
29. Beeri M.S., Rapp M., Schmeidler J. et al. Number of children is associated with neuropathology of Alzheimer's disease in women. Neurobiol. Aging. 2009; 30(8): 1184–91. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.011.
30. Blacker D., Albert M.S., Bassett S.S. et al. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. Arch. Neurol. 1994; 51(12): 1198–1204. DOI: 10.1001/archneur.1994.00540240042014.
31. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia. 2007; 3(3): 186–191. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.04.381.
32. Chen X., Yan S.D. Mitochondrial Aβ: A Potential Cause of Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease. IUBMB Life. 2006; 58(12): 686–94. DOI: 10.1080/15216540601047767.
33. Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010; 9(11): 1118–27. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
34. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007; 6(8): 734–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
35. Egan M.F., Kost J., Tariot P.N. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. New Engl. J. Med. 2018; 378(18): 1691–1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1706441.
36. Galasko D., Schmitt F., Thomas R. et al. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. J. International Neuropsychol. Society. 2005; 11(4): 446–53. DOI: 10.1017/s1355617705050502.
37. Gatz M., Reynolds C.A., Fratiglioni L. et al. Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. Arch. General Psychiatry. 2006; 63: 168–74. DOI: 10.1001/archpsyc.63.2.168.
38. Gilsanz P., Whitmer R., Fox M. et al. Pregnancy and Reproductive History May Impact Dementia Risk Plus, the Move to Re-Think the Impact of Hormone Therapy on Cognition. AAIC. 2018; The Alzheimer's association international conference: Chicago. 2018: 1–4.
39. Godyn J., Jonczyk J., Panek D., Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. Pharmacol. Rep. 2016; 68(1): 127–38. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.07.006.
40. Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S. et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. Biochim. Biophys. Acta. 2005; 1739(2-3): 198–210. DOI: 10.1016/j.bbadis.2004.09.008.
41. Kazui H., Matsuda A., Hirono N. et al. Everyday memory impairment of patients with mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005; 19(5–6): 331–7. DOI: 10.1159/000084559.
42. Kemppainen N.M., Aalto S., Karrasch M. et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. Ann. Neurol. 2008; 63(1): 112–8. DOI: 10.1002/ana.21212.
43. Koch M., Fitzpatrick A.L., Rapp S.R. et al. Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline Among Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment. JAMA Network Open. 2019; 2(9): e1910319. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10319.
44. Licher S., Darweesh S.K.L., Wolters F.J. et al. Lifetime risk of common neurological diseases in the elderly population. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 2019; 90(2): 148–56. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318650.
45. Luchsinger J.A., Tang M.X., Miller J. et al. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. Arch. Neurol. 2007; 64(1): 86–92. DOI: 10.1001/archneur.64.1.86.
46. Marksteiner J., Hinterhuber H., Humpel C. Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease: beta-amyloid (1-42), tau, phospho-tau -181

and total protein. Drugs Today. 2007; 43(6): 423–31. DOI: 10.1358/dot.2007.43.6.1067341.
47. Modig K., Talbäck M., Torssander J., Ahlbom A. Payback time? Influence of having children on mortality in old age. J. Epidemiol. Community Health. 2017; 71(5): 424–30. DOI: 10.1136/jech-2016-207857.
48. Myakotnykh V.S. Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease in Elderly and Senile Age. Advances in Gerontology. 2019; 9(4): 439–46. DOI: 10.1134/S207905701904012X.
49. Myakotnykh V.S., Sidenkova A.P., Ostapchuk E.S. et al. Cognitive Aging and Cognitive Reserve: Points of Contact. Advances in Gerontology. 2020; 10(4): 356–62.
50. Oudin A., Segersson D., Adolfsson R., Forsberg B. Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. PLoS ONE. 2018; 13(6): e0198283. DOI: 10.1371/journal.pone.0198283.
51. Palmer K., Wang H.-X., Backman L. et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. Am. J. Psychiatry. 2002; 159: 436–42. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.3.436.
52. Perneczky R., Pohl C., Sorg C. et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. Age Ageing. 2006; 35(3): 240–5. DOI: 10.1093/ageing/afj054.
53. Sampson E.L., Warren J.D., Rossor M.N. Young onset dementia. Postgrad. Med. J. 2004; 80: 125–39. DOI: 10.1136/pgmj.2003.011171.
54. Sen D., Majumder A., Arora V. et al. Taming Alzheimer's disease: New Perspectives, newer horizons. Iran. J. Neurol. 2017; 16(3): 146–55.
55. Sommerlad A., Ames D., Ballard C. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020; 396(10248): 413–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
56. Tiraboschi P., Salmon D.P., Hansen L.A. et al. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? Brain. 2006; 129(3): 729–35. DOI: 10.1093/brain/awh725.
57. Waring S.C., Rosenberg R.N. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. Arch. Neurol. 2008; 65(3): 329–34. DOI: 10.1001/archneur.65.3.329.
58. Wenk G.L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. J. Clin. Psychiatry. 2003; 64(9): 7–10.
59. Woodhouse A., Dickson T.C., Vickers J.C. Vaccination Strategies for Alzheimer's Disease. Drugs & Aging. 2007; 24(2): 107–19. DOI: 10.2165/00002512-200724020-00003.

REFERENCES

1. Bazarnyj V.V., Sidenkova A.P., Rezajkin A.V. i dr. Vozmozhnost' ispol'zovaniya rezul'tatov issledovaniya rotovoj zhidkosti i bukkal'nogo epiteliya v diagnostike bolezni Al'cgejmera [The possibility of using the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease]. Uspekhi gerontol. 2021; 34(4): 550–7. DOI: 10.34922/AE.2021.34.4.007. (in Russian).
2. Berezuckij M.A., Durnova N.A., Andronova T.A., Sinichkina O.V. Bolezn' Al'cgejmera: eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniya nejrobiologicheskih effektov prirodnyh farmakologicheskih sredstv kitajskoj mediciny (obzor literatury) [Alzheimer's disease: experimental and clinical studies of the neurobiological effects of natural pharmacological agents of Chinese medicine (literature review).] Uspekhi gerontol. 2020; 33(2): 273–81. DOI: 10.34922/AE.2020.33.2.008. (in Russian).
3. Bogolepova I.N., Malofeeva L.I. Mozg muzhchiny, mozg zhenshchiny [The brain of a man, the brain of a woman]. Moskva: RAMN Publ.; 2014. (in Russian).
4. Voronina E.O. Demenciya pri sochetannyh organicheskih processah pozdnego vozrasta (sosudistom i atroficheskih): kliniko-psihopatologicheskie i patogeneticheskie aspekty [Dementia with combined organic processes of late age (vascular and atrophic): clinical, psychopathological and pathogenetic aspects]. PhD thesis. Moskva; 2007. (in Russian).
5. Demenciya. Sajt VOZ [Dementia. WHO website]. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia, 2020 (accessed 19.09.2021). (in Russian).
6. Zakon RF ot 2 iyulya 1992 g. N 3185-I. O psihiatricheskoj pomoshchi i garantiyah prav grazhdan pri ee okazanii. [On psychiatric care and guarantees of citizens 'rights in its provision]. S izmeneniyami i dopolneniyami. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4205/ (accessed 19.09.2021). (in Russian).
7. Zuev V.A., Dyatlova A.S., Lin'kova N.S., Kvetnaya T.V. Ekspressiya ab42, t-proteina, r16, r53 v bukkal'nom epitelii: perspektivy diagnostiki bolezni Al'cgejmera i tempa stareniya organizma [Expression of ab42, t-protein, p16, p53 in the buccal epithelium: prospects for the diagnosis of Alzheimer's disease and the rate of aging of the body]. Byull. eksper. biol. 2018; 11: 627–31. (in Russian).
8. Kazakovcev B.A., Potasheva A.P., Sidenkova A.P. Brigadnye formy okazaniya psihiatricheskoj pomoshchi v rossijskoj federacii [Brigade forms of psychiatric care in the Russian Federation]. Psihicheskoe zdorov'e. 2006; 4(1): 15–21. (in Russian).
9. Koberskaya N.N. Rannyaya diagnostika i terapiya bolezni Al'cgejmera [Early diagnosis and therapy of Alzheimer's disease]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2017; 31: 20–7. (in Russian).
10. Komleva Yu.K., Kuvacheva N.V., Lopatina O.L. i dr. Sovremennye predstavleniya o patogeneze bolezni Al'cgejmera: novye podhody k farmakoterapii (obzor) [Modern ideas about the pathogenesis of Alzheimer's disease: new approaches to pharmacotherapy (re-

view)]. Sovremennye tekhnologii v medicine. 2015; 7(3): 138–48. DOI: 10.17691/stm2015.7.3.19.
11. Myakotnykh V.S., Ostapchuk E.S., Meshchaninov V.N. i dr. Patologicheskoe starenie: osnovnye «misheni», vozrast-associirovannye zabolevaniya, gendernye osobennosti, geroprofilaktika [Pathological aging: the main «targets», age-associated diseases, gender characteristics, geroprophylaxis]. Moskva: Novyj format Publ.; 2021. (in Russian).
12. Myakotnykh V.S., Ostapchuk E.S., Sidenkova A.P. Vozrastnye i gendernye aspekty cerebrovaskulyarnoj patologii i kognitivnyh rasstrojstv [Age and gender aspects of cerebrovascular pathology and cognitive disorders]. Moskva: Triumf Publ.; 2020. DOI: 10.32986/978-5-93673-307-9-12-2020. (in Russian).
13. Myakotnykh V.S., Sidenkova A.P., Borovkova T.A., Berezina D.A. Medicinskie, psihologicheskie, social'nye i gendernye aspekty stareniya v sovremennoj Rossii [Medical, psychological, social and gender aspects of aging in modern Russia]. Uspekhi gerontol. 2014; 27 (2): 302–9. (in Russian).
14. Pal'cev M.A., Kvetnoj I.M., Polyakova V.O. i dr. Signal'nye molekuly v bukkal'nom epitelii: optimizaciya diagnostiki social'no znachimyh zabolevanij [Signaling molecules in the buccal epithelium: optimization of the diagnosis of socially significant diseases]. Molekulyarnaya medicina. 2012; 4: 18–23. (in Russian).
15. Preobrazhenskaya I.S. Demenciya s tel'cami Levi: klinicheskie proyavleniya, diagnostika i lechenie [Dementia with Levi's corpuscles: clinical manifestations, diagnosis and treatment]. Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. 2012; 1: 6–22. (in Russian).
16. Professional'nyj standart «Vrach-geriatr», utverzhdennyj Prikazom Ministerstva truda i social'noj zashchity Rossijskoj Federacii ot 17 iyunya 2019 goda №413n [The professional standard «Geriatrician», approved by Order No. 413n of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated June 17, 2019]. Available at: https://docs.cntd.ru/document/56053771 (accessed 19.09.2021). (in Russian).
17. Sidenkova A.P. Bolezn' Al'cgejmera. Klinicheskie tipy. Stadii demencii. Struktura sindroma [Alzheimer's disease. Clinical types. Stages of dementia. The structure of the syndrome]. Ekaterinburg: UGMA Publ.; 2012. (in Russian).
18. Sidenkova A.P. Kognitivnye rasstrojstva pozdnego vozrasta — aktual'naya medicinskaya, social'naya, psihologicheskaya problema sovremennosti [Cognitive disorders of late age – an actual medical, social, psychological problem of our time]. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2010; 9(74): 6–9. (in Russian).
19. Sidenkova A.P. Osobennosti identifikacii psihicheskih rasstrojstv pozdnego vozrasta [Features of identification of mental disorders of late age]. Rossijskij psihiatricheskij zhurnal. 2009; 1: 44–8. (in Russian).
20. Sidenkova A.P., Semke A.V. Psihosocial'nye prichiny nizkoj vyyavlyaemosti i pozdnej diagnostiki kognitivnyh rasstrojstv u lic starshih vozrastnyh grupp [Psychosocial causes of low detection and late diagnosis of cognitive disorders in older age groups]. Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. 2008; 4(51): 11–4. (in Russian).
21. Sidenkova A.P., Serdyuk O.V. Psihicheskie rasstrojstva pozdnego vozrasta: social'no-demograficheskie i epidemiologicheskie korrelyacii [Mental disorders of late age: socio-demographic and epidemiological correlations]. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2016; 8(141): 5–8. (in Russian).
22. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runihina N.K. i dr. Klinicheskie rekomendacii «Starcheskaya asteniya» [Clinical recommendations «Senile asthenia»]. Rossijskij zhurnal geriatricheskoj mediciny. 2020; 1: 11–46. (in Russian). DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
23. Horoshinina L.P. Razvitie geriatrii v sovremennoj Rossii — shag vpered, dva shaga nazad [The development of geriatrics in modern Russia is a step forward, two steps back]. Medicina i organizaciya zdravoohraneniya. 2019; 4(4): 35–44. (in Russian).
24. Shmidt E.V. Klassifikaciya sosudistyh porazhenij golovnogo i spinnogo mozga [Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord]. Zhurn. nevropatol. i psihiatr. 1985; 85(9): 1281–8. (in Russian).
25. Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. et al. Demencii. [Dementia]. Ruk-vo dlya vrachej. 3-e izd. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2011. (in Russian).
26. Arnáiz E., Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. Acta Neurol. Scand. 2003; 179: 34–41.
27. Barnes L.L., Leurgans S., Aggarwal N.T. et al. Mixed pathology is more likely in black than white decedents with Alzheimer dementia. Neurology. 2015; 85 (6): 528–34. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001834.
28. Ben-Gedalya T., Moll L., Bejerano-Sagie M. et al. Alzheimer's disease-causing proline substitutions lead to presenilin 1 aggregation and malfunction. The EMBO Journal. 2015; 34(22): 2820–39. DOI: 10.15252/embj.201592042.
29. Beeri M.S., Rapp M., Schmeidler J., et al. Number of children is associated with neuropathology of Alzheimer's disease in women. Neurobiol. Aging. 2009; 30(8): 1184–91. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.011.
30. Blacker D., Albert M.S., Bassett S.S. et al. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. Arch. Neurol. 1994; 51(12): 1198–1204. DOI: 10.1001/archneur.1994.00540240042014.
31. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia. 2007; 3 (3): 186–191. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.04.381.

32. Chen X., Yan S.D. Mitochondrial Aβ: A Potential Cause of Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease. IUBMB Life. 2006; 58(12): 686–94. DOI: 10.1080/15216540601047767.
33. Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010; 9(11): 1118–27. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
34. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007; 6(8): 734–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
35. Egan M.F., Kost J., Tariot P.N. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. New Engl. J. Med. 2018; 378(18): 1691–1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1706441.
36. Galasko D., Schmitt F., Thomas R. et al. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. J. International Neuropsychol. Society. 2005; 11(4): 446–53. DOI: 10.1017/s1355617705050502.
37. Gatz M., Reynolds C.A., Fratiglioni L. et al. Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. Arch. General Psychiatry. 2006; 63: 168–74. DOI: 10.1001/archpsyc.63.2.168.
38. Gilsanz P., Whitmer R., Fox M. et al. Pregnancy and Reproductive History May Impact Dementia Risk Plus, the Move to Re-Think the Impact of Hormone Therapy on Cognition. AAIC. 2018; The Alzheimer's association international conference: Chicago. 2018: 1–4.
39. Godyn J., Jonczyk J., Panek D., Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. Pharmacol. Rep. 2016; 68(1): 127–38. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.07.006.
40. Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S. et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. Biochim. Biophys. Acta. 2005; 1739(2–3): 198–210. DOI: 10.1016/j.bbadis.2004.09.008.
41. Kazui H., Matsuda A., Hirono N. et al. Everyday memory impairment of patients with mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005; 19(5–6): 331–7. DOI: 10.1159/000084559.
42. Kemppainen N.M., Aalto S., Karrasch M. et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. Ann. Neurol. 2008; 63(1): 112–8. DOI: 10.1002/ana.21212.
43. Koch M., Fitzpatrick A.L., Rapp S.R. et al. Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline Among Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment. JAMA Network Open. 2019; 2(9): e1910319. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10319.
44. Licher S., Darweesh S.K.L., Wolters F.J. et al. Lifetime risk of common neurological diseases in the elderly population. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 2019; 90(2): 148–56. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318650.
45. Luchsinger J.A., Tang M.X., Miller J. et al. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. Arch. Neurol. 2007; 64(1): 86–92. DOI: 10.1001/archneur.64.1.86.
46. Marksteiner J., Hinterhuber H., Humpel C. Cerebrospinal fluid biomarkers for di-agnosis of Alzheimer's disease: beta-amyloid (1-42), tau, phospho-tau-181 and total protein. Drugs Today. 2007; 43(6): 423–31. DOI: 10.1358/dot.2007.43.6.1067341.
47. Modig K., Talbäck M., Torssander J., Ahlbom A. Payback time? Influence of having children on mortality in old age. J. Epidemiol. Community Health. 2017; 71(5): 424–30. DOI: 10.1136/jech-2016-207857.
48. Myakotnykh V.S. Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease in Elderly and Senile Age. Advances in Gerontology. 2019; 9(4): 439–46. DOI: 10.1134/S207905701904012X.
49. Myakotnykh V.S., Sidenkova A.P., Ostapchuk E.S. et al. Cognitive Aging and Cognitive Reserve: Points of Contact. Advances in Gerontology. 2020; 10(4): 356–62.
50. Oudin A., Segersson D., Adolfsson R., Forsberg B. Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. PLoS ONE. 2018; 13(6): e0198283. DOI: 10.1371/journal.pone.0198283.
51. Palmer K., Wang H.-X., Backman L. et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. Am. J. Psychiatry. 2002; 159: 436–42. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.3.436.
52. Perneczky R., Pohl C., Sorg C. et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. Age Ageing. 2006; 35(3): 240–5. DOI: 10.1093/ageing/afj054.
53. Sampson E.L., Warren J.D., Rossor M.N. Young onset dementia. Postgrad. Med. J. 2004; 80: 125–39. DOI: 10.1136/pgmj.2003.011171.
54. Sen D., Majumder A., Arora V. et al. Taming Alzheimer's disease: New Perspectives, newer horizons. Iran. J. Neurol. 2017; 16(3): 146–55.
55. Sommerlad A., Ames D., Ballard C. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020; 396(10248): 413–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
56. Tiraboschi P., Salmon D.P., Hansen L.A. et al. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? Brain. 2006; 129(3): 729–35. DOI: 10.1093/brain/awh725.
57. Waring S.C., Rosenberg R.N. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. Arch. Neurol. 2008; 65(3): 329–34. DOI: 10.1001/archneur.65.3.329.
58. Wenk G.L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. J. Clin. Psychiatry. 2003; 64(9): 7–10.
59. Woodhouse A., Dickson T.C., Vickers J.C. Vaccination Strategies for Alzheimer's Disease. Drugs & Aging. 2007; 24(2): 107–19. DOI: 10.2165/00002512-200724020-00003.