МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **F00–03. G30–31. I67–69.**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые**

Год окончания действия:

ID: **617**

Разработчик клинической рекомендации

- **Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров»**
- **· Общественная организация «Российское общество психиатров»**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической класификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

агрППА – аграмматическая форма первично-прогрессирующей афазии

АПОЕ4 – аллель ε4 аполипопротеина Е

АТФ – аденозинтрифосфат

БА – болезнь Альцгеймера

БДГ – быстрые движения глаз

БДН – болезнь двигательного нейрона

БТЛД – батарея тестов на лобную дисфункцию

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГС – гериатрический синдром

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДТЛ – деменция с тельцами Леви

ИХЭ – ингибиторы холинэстеразы

КБС – кортикобазальный синдром

КР – когнитивное расстройство

КТ – компьютерная томография

ЛВД – лобно-височная деменция

ЛКР – легкое когнитивное расстройство

логППА – логопеническая форма первично-прогрессирующей афазии

ЛФК – лечебная физкультура

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

МНО – международное нормализованное отношение

МРС – магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСА – мультисистемная атрофия

ННПР – некогнитивные нервнопсихические расстройства

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

повЛВД – поведенческая форма лобно-височной деменции

ППА – первично-прогрессирующая афазия

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

семД – семантическая деменция

СИОЗС – серотонина обратного захвата ингибиторы селективные

СмД – смешанная деменция

СоД – сосудистая деменция

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТКМС – транскраниальная магнитная стимуляция

ТКР – тяжелое когнитивное расстройство

ТЛ – тельца Леви

ТТГ – тиреотропный гормон

УДД – уровень доказательности данных

УКР – умеренное когнитивное расстройство

УУР – уровень убедительности рекомендации

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

18-ФДГ – 18F-фтордезоксиглюкоза

ЦАА – церебральн ая амилоидная ангиопатия

ЦАДАСИЛ – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией

ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭКГ – электрокардиография

ЭМГ – электромиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

Аβ – бета-амилоид

ACE-R – Addenbrooke’s Cognitive Examination, revised (Адденбрукская когнитивная шкала, модифицированная)

ADL – Activities of Daily Living (Шкала повседневной активности)

APP – amyloid precursor protein (белок-предшественник амилоида)

BiPAP (БИПАП) – Biphasic Positive Airway Pressure

CERAD – The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer"s Disease (консорциум для разработки регистра по болезни Альцгеймера)

CPAP (СИПАП) – Constant Positive Airway Pressure

DSM-IV – руководство по диагностике и статистическому учету психических заболеваний, 4-ый пересмотр

DSM-5 – руководство по диагностике и статистическому учету психических заболеваний, 5-ый пересмотр

FAB – Frontal Assessment Battery (батарея тестов для оценки лобной дисфункции)

FAQ – Functional Activities Questionnaire (опросник по функциональной активности)

FCSRT – Free and Cued Selective Reminding Test (тест свободного и ассоциированного селективного припоминания)

FUS – fusion in sarcoma (ген «слияния в саркоме»)

Glx – глутамат+глутамин+глутатион

MAPT – Microtubule-associated protein tau (тау-белок, ассоциированный с микротрубочками)

MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)

MMSE – Mini Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса)

NAA – N-ацетиласпартат

NINDS-AIREN – National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l"Enseignement en Neurosciences (рабочая группа Национального института неврологических расстройств и инсульта и Международной ассоциации научных исследований и обучения в области неврологии)

NMDA – N-метил-D-аспартат

NPI – Neuropsychiatric Inventory (нейропсихиатрический опросник)

PGRN – програнулин

TDP-43 – Transactivation-responsive DNA-binding Protein-43 (чувствительный к трансактивации ДНК-связывающий белок массой 43кДа)

VASCOG – The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Международное общество по сосудистым поведенческим и когнитивным расстройствам)

Термины и определения

Когнитивные функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним**.**

Внимание – способность поддерживать требуемый для умственной работы уровень психической активности и фокусировать психическую деятельность на актуальной задаче.

Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить получаемую в течение жизни информацию.

Речь – способность к вербальной коммуникации в устной и письменной форме, включая понимание обращенной речи и построение собственного высказывания.

Восприятие (гнозис) – способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств.

Праксис – способность приобретать, сохранять или использовать различные двигательные навыки.

Управляющие (регуляторные) функции – способность управлять своей познавательной деятельностью и поведением, включая планирование и контроль за выполнением совершаемых действий.

Деменция – нейропсихиатрический синдром, в структуре которого лежит приобретенное длительное (более 6 мес.) клинически значимое когнитивное снижение в виде тяжелых когнитивных нарушений, обусловливающее социально-бытовую и профессиональную дезадаптацию и утрату привычного функционирования различной степени тяжести.

Умеренное когнитивное расстройство (УКР) – клинически значимое снижение когнитивных функций, не достигающее степени деменции.

Цереброваскулярное заболевание (ЦВЗ) – заболевание головного мозга, возникающее вторично по отношению к патологии сердечно-сосудистой системы с формированием острого или хронического нарушения мозгового кровообращения.

Сосудистые когнитивные расстройства – группа патогенетически и клинически разнородных состояний, при которых основной причиной когнитивного дефекта является ЦВЗ.

Нейродегенеративные заболевания – группа заболеваний центральной нервной системы, для которых характерна прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток с сопутствующей атрофией соответствующих отделов головного и/или спинного мозга.

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейропатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков.

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) – нейродегенеративное заболевание, проявляющееся деменцией, паркинсонизмом, нейропсихиатрическими и вегетативными нарушениями, в основе которого лежит накопление белка альфа-синуклеина в клетках головного мозга и вегетативной системы с формированием внутриклеточных включений – телец Леви (ТЛ).

Лобно-височная деменция (ЛВД) – нейродегенеративное расстройство, характеризующееся поражением лобных и височных долей головного мозга и проявляющееся в виде различных форм с доминированием личностных, поведенческих, речевых и двигательных нарушений.

Смешанная деменция – деменция, обусловленная сочетанием нейродегенеративных заболеваний (чаще БА) и цереброваскулярных нарушений.

Делирий – преходящее нейрокогнитивное расстройство проявляющееся спутанностью сознания, нарушениями внимания, восприятия, мышления, эмоционально-аффективными и другими нервно-психическими симптомами.

Нейровизуализация – общее название группы инструментальных методов визуальной оценки изменений структуры, функций и/или биохимического состава головного мозга (например, магнитно-резонансная томография (МРТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и др.)

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Когнитивные расстройства (КР) – субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций (внимания, памяти, речи, восприятия, праксиса, управляющих функций) по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

КР представляют собой гетерогенную группу состояний, возникающих при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях. Основными причинами КР в старшем возрасте являются различные нейродегенеративные, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и дисметаболические нарушения. При обследовании больных с КР необходимо в первую очередь исключить потенциально обратимые (частично обратимые) деменции и недементные КР. Основные причины КР перечислены в таблице 1.

Таблица 1. Основные причины когнитивных расстройств

Нейродегенеративные заболевания	Болезнь Альцгеймера Лобно-височная деменция Деменция с тельцами Леви Болезнь Гентингтона Прогрессирующий надъядерный паралич
Цереброваскулярные заболевания	Инсульты Дисциркуляторная энцефалопатия (хроническая ишемия головного мозга)
КР смешанного генеза	Сочетания нейродегенаративных заболеваний и ЦВЗ (чаще всего БА + ЦВЗ)
Дисметаболические энцефалопатии	Гипоксическая Печеночная Почечная Гипогликемическая Дистиреоидная Дефицитарная (на фоне децифита витаминов В1, В12, фолиевой кислоты, белков) Токсическая (отравление солями тяжелых металлов и т.д.) Лекарственная (ятрогенная), развивающаяся при использовании препаратов с антихолинергическими свойствами, барбитуратов, анксиолитиков из группы бензодиазепина производных, нейролептиков (антипсихотиков) и других препаратов, вызывающих нарушения когнитивных функций)
Черепно-мозговая травма	Субдуральная гематома Посттравматическая энцефалопатия
Опухоли	Опухоли головного мозга и оболочек Метастатическое поражение головного мозга Паранеопластический синдром
Ликвородинамические нарушения	Нормотензивная гидроцефалия
Аутоиммунные заболевания	Рассеянный склероз Аутоиммунные энцефалиты
Нейроинфекции	ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия Нейроборрелиоз Нейросифилис (прогрессирующий паралич, менинговаскулярный сифилис) Прогрессирующие панэнцефалиты (коревой, краснушный) Герпетический энцефалит Болезнь Крейтцфельдта-Якоба Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

1.2.1 Этиология и патогенез болезни Альцгеймера

Заболевание гетерогенно по своему происхождению: в одних случаях оно носит наследственный характер, в других – является спорадическим. При раннем начале болезни (до 65 лет) ведущим этиологическим фактором является генетическая отягощённость. Наследственные формы составляют 10% от общего количества пациентов с БА. Для семейных форм с ранним началом характерен аутосомно-доминантный характер передачи. Мутации, обнаруживаемые при этом в генах, кодируют белки пресенилин-1 (хромосома 14), пресенилин-2 (хромосома 1) и амилоидный белок-предшественник (APP) (хромосома 21; мутации APP вызывают конформационные изменения белка бета-амилоида (Аβ), амилоид-ассоциированное нейровоспаление и синаптическую дисфункцию). Носительство данных генов означает почти 100% риск развития БА.

Также большинство случаев БА связано с носительством аллеля ε4 гена аполипопротеина Е (АПОЕ4). При наличии данного полиморфизма риск развития БА увеличивается почти в два раза.

Факторы риска развития БА можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. Наиболее сильным фактором риска развития БА является пожилой и старческий возраст (риск развития БА в течение 1 года для различных возрастных групп составляет: 65–69 лет – 0,3%, 70–74 года – 0,6%, 75–80 года – 0,9%, 80–84 года – 2,3%, 85–89 – 4%, старше 90 лет – 6,9% [1,2]. Среди других немодифицируемых факторов риска: семейный анамнез БА, особенно при раннем начале заболевания (до 65 лет), и носительство генетических полиморфизмов, наличие аллеля АПОЕ4, женский пол, черепно-мозговые травмы в анамнезе. К модифицируемым факторам относятся: низкий уровень образования и низкая интеллектуальная активность, гиподинамия, курение, неконтролируемая артериальная гипертензия в среднем и пожилом возрасте, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет, ожирение, депрессия.

Ключевым звеном в патогенезе БА является нарушение метаболизма белка-предшественника амилоида. В норме данный белок расщепляется на полипептиды, которые не являются патогенными. При БА нарушается данный процесс, происходит агрегация нерастворимых его фрагментов в патологический белок β-амилоид (Аβ), который обладает нейротоксическими свойствами и откладывается в паренхиме головного мозга и в стенках сосудов (с формированием «сенильных бляшек»), что приводит к повреждению и гибели нейронов. Также происходит формирование патологических интранейрональных «нейрофибриллярных сплетений». Внутриклеточные интранейрональные и внеклеточные нейрофибриллярные сплетения представляют собой изменённые микротубулы цитоскелета, которые состоят из гиперфосфорилированного тау-протеина. В норме тау-протеин входит в состав мембраны аксонов и стабилизирует их, а в результате мутаций образуется гиперфосфорилированная его форма, что приводит к нарушению стенки и дальнейшей гибели клетки. Накопление аномального гиперфосфорилированного нерастворимого тау-протеина играет в гибели нейронов такое же большое значение, как и накопление амилоида [1,2,3].

Различные отделы головного мозга страдают при БА неравномерно. В типичных случаях наибольшую концентрацию сенильных бляшек, нейрофибриллярных сплетений и гибель нейронов выявляют в медиобазальных отделах лобных и височных долей и гиппокампах. На следующем этапе заболевания в патологический процесс вовлекаются задние отделы височных и теменные доли. В последнюю очередь страдают лобные и затылочные доли головного мозга. При этом у небольшого числа пациентов с атипичными формами БА (т.н. задней корковой атрофией) развитие атрофии может начинаться с затылочных долей с последующим распространением кпереди [4]. Нейровизуализационные методы позволили выявить несколько типов распределения атрофии при БА по коре и лимбическим отделам, что коррелирует с различной скоростью прогрессирования и клиническими особенностями заболевания [5].

Значительная роль в патофизиологии БА отводится изменениям со стороны нейротрансмиттерных систем. В основе возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений при БА лежит нарушение ацетилхолинергической системы. Имеется прямое соответствие между тяжестью деменции и центральным холинергическим дефицитом. Поражение ацетилхолинергических ядер медиобазальных отделов лобных долей головного мозга, которое развивается уже на ранних стадиях БА. При БА отмечается снижение активности фермента ацетилхолинтрансферазы, который участвует в синтезе ацетилхолина. При этом степень снижения активности ацетилхолинтрансферазы коррелирует с выраженностью нарушений памяти и других когнитивных функций.

Важное значение в патогенезе БА имеет дисфункция глутаматергической системы и процессы иксайтотоксичности. Глутаматергическая эксайтотоксичность активирует перекисное окисление липидов, возникает воспалительный ответ, что провоцирует апоптоз клеток головного мозга, результатом которого является нейрональная атрофия и уменьшение числа холинергических нейронов. В меньшей степени и позже возникает недостаточность серотонинергической, норадренергической и дофаминергической систем, с патологией которых связывают возникновение экстрапирамидных расстройств, депрессии, нарушений поведения.

Кроме того, возможную роль в патогенезе БА играет кальциевая дизрегуляция, характерная и для других нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона (БП), бокового амиотрофического склероза, спиноцеребеллярной атаксии, болезни Гентингтона), а также

описанная у здоровых людей старческого возраста. Показано, что нейроны со сниженным уровнем цитоплазматического АТФ (аденозинтрифосфата) и увеличенным уровнем поверхностного фосфатидилсерина более уязвимы к токсическим эффектам Aβ, что сопровождается притоком кальция в клетку. Выявлено, что БА является болезнью синаптической недостаточности, ассоциированной с патологией STIM2-nSOC-CaMKII сигнального пути. Повышенный уровень внутриклеточного кальция приводит к активации кальцинейрина, Ca2+-активированной фосфатазы, которая влияет на синаптическую пластичность, и калпаина, что в конечном счете приводит к нарушению синаптических функций и апоптозу. Все эти и другие проявления нейродегенеративного процесса начинаются, как считается, за 10–15 лет до появления первых клинических признаков заболевания.

1.2.2 Этиология и патогенез сосудистых когнитивных расстройств

Основными факторами риска развития сосудистых когнитивных расстройств (СКР) являются факторы, общие для всех цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), включающие артериальную гипертензию (АГ), атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, курение, ожирение, высокий уровень холестерина, высокий уровень гомоцистеина.

Реже СКР развиваются в результате поражения церебральных сосудов при ревматических заболеваниях и васкулитов иной этиологии, патологии свертывающей или противосвертывающей системы крови, амилоидной ангиопатии, врожденных сосудистых аномалий, наследственной артериопатии (например, ЦАДАСИЛ – церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) и иных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В зависимости от патогенеза СКР характеризуются значительной гетерогенностью, что служит причиной существенных отличий клинической картины.

Выделяют 6 основных патогенетических вариантов СКР:

• ***Когнитивные нарушения вследствие «стратегических» инфарктов головного мозга.*** В этом случае СКР может развиться в результате единичного инфаркта мозга, иногда даже небольшого по объему, который локализуется в стратегически важной для когнитивной деятельности зоне. Наиболее часто когнитивные нарушения развиваются при поражении зрительных бугров, полосатых тел, префронтальной лобной коры, зоны стыка височно-теменно-затылочных долей головного мозга левого полушария. При этом когнитивные и другие нервно-психические нарушения возникают остро, а затем сохраняются, частично или (редко) полностью регрессируют, как это бывает с другими очаговыми неврологическими расстройствами при инсультах.

• ***Когнитивные нарушения вследствие геморрагического инсульта.*** Аналогичны вышеописанному варианту, но связаны не с ишемическим, а с геморрагическим инсультом.

• ***СКР вследствие мультиинфарктного поражения головного мозга.*** Развиваются в результате повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу корково-подкорковой локализации. Наиболее частыми причинами «мультиинфарктного» типа СКР являются тромбоз или эмболия церебральных сосудов. Когнитивные нарушения при мультиинфарктном состоянии развиваются при вовлечении в зону инфарктов зон, важных для когнитивной деятельности, а также при суммарном накоплении достаточно больших объемов повреждения головного мозга. Течение данного варианта СКР, включая сосудистую деменцию (СоД) характеризуется периодами стационарного состояния когнитивных функций и эпизодами ухудшения, которые связаны с инсультами или клинически неинсультными формами церебральной дисциркуляции.

• ***«Подкорковый вариант»*** является наиболее распространенным патогенетическим вариантом СКР. В его основе лежит церебральная микроангиопатия с преимущественным поражением конечных сосудов малого калибра, кровоснабжающих в первую очередь подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга. Для обозначения этой формы СКР используется также термин «болезнь малых сосудов». За счет тесной функциональной взаимосвязи подкорковых базальных ганглиев с лобными долями головного мозга их сосудистое поражение вызывает вторичную дисфункцию лобных долей [7,8,9]. Лобная дисфункция играет ведущую роль в формировании основных когнитивных, других нервно-психических и двигательных нарушений при «подкорковом варианте» СКР. В

отличие от постинсультных когнитивных нарушений, «подкорковые» СКР характеризуются постепенно прогрессирующим течением или ступенеобразным нарастанием тяжести дефекта. При этом эволюция СКР имеет определенную стадийность от бессимптомных морфологических изменений головного мозга до сосудистой деменции.

• ***Когнитивные расстройства вследствие гипоперфузии головного мозга***. Развиваются в результате нарушений системной гемодинамики, когда падает церебральная перфузия в целом. Причинами острой гипоперфузии головного мозга могут стать острая сердечная недостаточность, уменьшение объема циркулирующей крови, выраженное и длительное снижение артериального давления и т.д. В этих случаях формируются множественные инфаркты мозга на границах между сосудистыми бассейнами в так называемых «водораздельных зонах» (зонах смежного кровоснабжения, терминальных зонах). СКР вследствие церебральной гипоперфузии характеризуются острым развитием когнитивных нарушений, качественные особенности и тяжесть которых зависят от локализации и степени поражения головного мозга.

• ***Комбинированные формы СКР*** развиваются в результате одновременного воздействия нескольких из перечисленных выше патогенетических факторов: повторных ишемических и/или геморрагических инсультов, церебральной гипоперфузии, хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга. Так, к примеру, комбинированный вариант СКР может развиваться у пациентов, страдающих артериальной гипертензией с эпизодами гипотензии на фоне неадекватной гипотензивной терапии. В этом случае, помимо гипертонической церебральной микроангиопатии, патогенетическую роль играют эпизоды падения артериального давления, которые вследствие измененной реактивности церебральных сосудов будут приводить к эпизодам гипоперфузии в зонах терминального кровоснабжения.

Патоморфологические исследования указывают на наличие двух основных патогенетических механизмов СКР: острого нарушения мозгового кровообращения и хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии [10]). Последствиями ОНМК являются постишемические или постгеморрагические кисты, которые формируются при наличии клинической картины инсульта или без таковой (так называемые «немые» инфаркты или реже – кровоизлияния). Постишемические изменения часто носят характер лакун, т.е. небольших по размеру (не более 10–15 мм в диаметре) кист, которые локализуются в глубинных отделах головного мозга: подкорковых базальных ганглиях, внутренней капсуле, белом веществе.

Для СКР характерны патологические изменения белого вещества, обозначаемые термином «лейкоареоз» (от греч. *leuko* – белое вещество, *araiosis* – разрежение). Морфологически лейкоареоз характеризуется демиелинизацией, глиозом, расширением периваскулярных пространств, «незавершенными инфарктами» (инфарктами без формирования кисты), пропотеванием цереброспинальной жидкости из желудочков головного мозга в перивентрикулярные отделы белого вещества. На начальных стадиях патологического процесса лейкоареоз формируется вокруг желудочков головного мозга (перивентрикулярный лейкоареоз), в дальнейшем – может формироваться вблизи корковых отделов (субкортикальный лейкоареоз).

Помимо местного повреждения тканей головного мозга ишемические инфаркты могут индуцировать нейродегенеративные изменения [11]. Вторичная нейродегенерация, связанная с ишемическими инфарктами области подкорковых ганглиев, опосредуется дегенерацией нервных волокон проводящих путей, соединяющих зону первичного сосудистого повреждения и удаленное от нее серое вещество, что приводит к локальной или распространенной утрате белого вещества и истончению коры.

По мере совершенствования техник нейровизуализации дополнительно были выделены такие типы «бессимптомного» поражения мозга как микроинфаркты, микрокровоизлияния и поверхностный гемосидероз. Микроинфаркты представляют собой небольшие (<1 мм) визуально неопределяемые участки ишемии в виде кист или зон неполного инфаркта [12,13], обнаруживаемые при микроскопическом изучении патологического материала как в коре, так и подкорковых областях. Выявление хотя бы 1 или 2 зон микроинфарктов в стандартном срезе свидетельствует о сотнях подобных очагов в остальных областях головного мозга [14].

Микрокровоизлияния в веществе головного мозга обнаруживаются у 10–15% людей пожилого возраста и у 80% пациентов с СоД [15,16,17]. Как правило, подобные очаги расцениваются как проявление церебральной микроангиопатии.

Кортикальный поверхностный сидероз представляет собой линейные отложения гемосидерина в субарахноидальном пространстве, мягкой мозговой оболочке и поверхностных слоях коры головного мозга. Данное явление тесно связано с церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА). Последняя представляет собой отложения амилоида в сосудах малого калибра и капиллярах. Это расстройство наблюдается преимущественно у пациентов старшего возраста и часто вызывает КР вследствие развития инфарктов мозга и/или кровоизлияний [19,20].

1.2.3 Этиология и патогенез смешанной деменции

В соответствии с существующими критериями СоД рабочей группы NINDS-AIREN вместо термина «смешанная деменция» рекомендуется термин «болезнь Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием». Хотя возможно сочетание клинических и морфологических признаков БА с другими заболеваниями, сопровождающимися развитием когнитивных нарушений (около 20% больных с деменцией при болезни Паркинсона и около 50% пациентов с деменцией с тельцами Леви имеют патоморфологические признаки БА), тем не менее, термин «смешанная деменция» почти всегда применяется по отношению к комбинации болезни Альцгеймера с СКР.

Таким образом, факторы риска смешанной деменции – это, по существу, факторы риска болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, которые во многом схожи. К ним относятся: возраст старше 60 лет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, атеросклероз, повышенная вязкость крови, заболевания сердечно-сосудистой системы, ортостатическая гипотензия, перенесенные инсульты, транзиторные ишемические атаки, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, ожирение, носительство гена АПОЕ4, курение, злоупотребление алкоголем, низкий образовательный уровень [2].

Патогенез. Смешанная деменция морфологически характеризуется образованием амилоидных бляшек, ангиопатией, тау-патологией, клеточной гибелью и формированием воспалительного ответа. На секционном материале показано, что у 70–90% пациентов с прижизненно верифицированной БА, обнаруживаются скопления амилоида в сосудах, что само по себе способствует церебральной гипоперфузии [19,20].

Каскад патологических изменений, приводящих к возникновению амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков при БА может быть обусловлен прогрессирующей ишемией головного мозга. Связь генотипа аполипопротеина Е (носительство аллеля АПОЕ4) с риском развития как БА, так и сердечно-сосудистой патологии, может объяснять потенциальную взаимозависимость атеросклероза, цереброваскулярной патологии и БА. Установлено, что выраженность церебрального атеросклероза коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений у пациентов с БА.

Роль сосудистых изменений в манифестации когнитивных нарушений неоднозначна. Так, например, большие постинсультные очаги не всегда приводят к развитию когнитивных нарушений, но, в то же время, лакуны, корковые микроинфаркты и лейкоареоз могут потенцировать тяжесть нарушений интеллектуально-мнестических функций [21]. Хроническая медленно прогрессирующая цереброваскулярная недостаточность способна инициировать каскад патологических процессов, приводящих к БА. А «чистые» случаи СоД без изменений, характерных для нейродегенеративной патологии, встречаются нечасто, что подтверждается результатами патоморфологических исследований [22]. Взаимодействие между сосудистым и нейродегенеративным процессом – это не только суммация их клинического эффекта, но и синергизм за счет взаимного влияния.

1.2.4 Этиология и патогенез лобно-височной деменции

В основе развития лобно-височной деменции (ЛВД) лежит лобно-височная лобарная дегенерация, которая приводит к постепенно развивающейся атрофии лобно-височных отделов и развитию соответствующей клинической картины. Генетические и морфологические типы ЛВД различны: это может быть и отложение белка тау (4S и 3S формы), и ДНК-связывающего протеина TDP-43, белков програнулина и FUS, что объясняет широкую клиническую гетерогенность ЛВД. В 30–50% случаев удается выявить положительный семейный анамнез, что свидетельствует о значимости генетического фактора в развитии заболевания [23,24]. Наиболее частыми мутациями при ЛВД являются мутации в генах, кодирующих связанный с микротрубочками белок тау (MAPT), белок

програнулин (PGRN), ДНК-связывающий протеин TDP-43 (TARDBP), белок, ассоциированный с саркомой (FUS), а также мутация в гене C9ORF72. Учитывая, что одни и те же патоморфологические изменения могут лежать в основе развития различных неврологических заболеваний (так, гиперфосфорилирование тау-белка может быть причиной ЛВД, прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) и кортикобазального синдрома (КБС)), различные фенотипы могут между собой «перекрываться», образуя комплексный клинический синдром, включающий элементы различных патологических состояний [25].

1.2.5. Этиология и патогенез деменции с тельцами Леви

Этиология заболевания остается невыясненной. Большинство случаев заболевания – спорадические [26]. Выявление у больных ДТЛ высокой частоты аллеля АПОЕ4 на 19-й хромосоме указывает на существование наследственной предрасположенности и позволяет отнести ДТЛ к мультифакториальным заболеваниям, которые возникают в результате взаимодействия генетических и экзогенных факторов [27]. Современные иммуноцитохимические исследования показали, что основным компонентом телец Леви (ТЛ) является *альфа-синуклеин*, что позволяет отнести ДТЛ вместе с болезнью Паркинсона (БП) и мультиситемной атрофией (МСА) к группе *синуклеинопатий*. Однако, учитывая, что у подавляющего большинства больных ДТЛ в головном мозге накапливается также β-амилоид (в отличие от пациентов с БП и деменцией), ДТЛ скорее следует отнести к *синуклеиноамилоидопатиям* [28].

Предполагают, что образование ТЛ связано с агрегацией альфа-синуклеина, обусловленной изменением его конформации, избыточным образованием, нарушением его метаболической деградации в клетке или расстройством его аксонального транспорта [29]. В патогенезе гибели клеток важное значение может принадлежать оксидативному стрессу и активации микроглии [30].

Тяжесть когнитивных нарушений при ДТЛ преимущественно зависит от выраженности дегенеративных изменений в коре височных и лобных долей, а также в подкорковых и стволовых структурах, являющихся источником восходящих дофаминергических и норадренергических систем [31]. Другой важнейший фактор развития когнитивных нарушений – дегенерация нейронов *базального ядра Мейнерта* с утратой холинергических проекций в кору и гиппокамп [32].

Плотность нейрофибриллярных клубочков в гиппокампе и других медиальных структурах височных долей при ДТЛ существенно ниже, чем при БА, что позволяет объяснить относительную сохранность памяти [33].

Одной из характерных особенностей ДТЛ является раннее развитие зрительных галлюцинаций [34], которое большинство исследователей связывают с поражением лимбической системы, поскольку в этих случаях при аутопсии находят ТЛ в гиппокампе и паралимбической коре [35]. С нейрохимической точки зрения, галлюцинации вызваны дисбалансом основных нейромедиаторных систем в мозге с абсолютным или относительным преобладанием моноаминергических (прежде всего дофаминергической и серотонинергической) систем над холинергической [36].

Развитие синдрома паркинсонизма при ДТЛ объясняется, как и при БП, дегенерацией нейронов компактной части черной субстанции [37]. Но снижение численности нейронов в черной субстанции часто оказывается менее выраженным, чем при БП, и может не достигать критической величины (50%), приводящей к появлению клинических признаков паркинсонизма. Содержание дофамина в стриатуме больных ДТЛ в среднем снижается на 50%, тогда как при БП – более чем на 80% [38]. Низкая концентрация дофамина в скорлупе в сочетании с его повышенным метаболизмом могут лежать в основе гиперчувствительности к нейролептикам (антипсихотикам) [39].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в марте 2015 года количество лиц, страдающих деменцией, оценивалось в 47,5 млн. человек, к 2030 году предполагается увеличение числа таких пациентов почти в два раза (до 82 млн.) и до 152 миллионов к 2050 году [40,41]. Предполагается, что число пациентов с недементными когнитивными

расстройствами также достаточно велико, однако определение показателей заболеваемости и распространенности их в популяции пожилых сопряжено с методологическими сложностями. По данным литературы распространенность умеренного когнитивного расстройства (УКР) среди лиц в возрасте 60 лет и старше составляет от 5,0 до 36,7% [42]. Наиболее частыми причинами нарушений когнитивных функций являются БА и СоД [43]. Причем, если на стадии деменции у большей части пациентов состояние связано с наличием БА, то среди пациентов с додементными формами КР у более чем 60% основным этиологическим фактором может считаться ЦВЗ [44].

На БА приходится 60–70% всех деменций. Наиболее часто встречается спорадический вариант БА, с началом после 65–70 лет, однако в приблизительно 5–10% встречается ранняя (наследственная) форма БА, симптомы которой проявляются уже в 40–50-летнем возрасте [45]. Продолжительность БА в среднем составляет 8–10 лет после развития деменции, но возможно и более длительное, затяжное (до 20 лет) или катастрофическое от (2 до 4 лет) течение. У женщин БА встречается чаще, особенно после 75 лет. Экстраполяция половозрастных показателей БА, установленных посредством популяционного исследования, проведенного на ограниченной территории России, на половозрастную структуру населения страны в целом позволила определить, что численность популяции пациентов с БА составляет 1 млн 248 тыс. человек, по прогнозу, она увеличится до 1 млн 354 тыс. к 2020 г. и составит 1% от общего населения России [46]. Однако официально зарегистрировано менее 10% от расчетной численности пациентов с деменцией [47, 48].

Сосудистая деменция является второй по распространенности причиной когнитивного снижения после БА.

По данным эпидемиологических исследований, сосудистая этиология лежит в основе около 20% деменций у пациентов пожилого возраста [49, 50]. Точные сведения по распространенности различных форм деменций в РФ отсутствуют, однако по данным специалистов Научного центра психического здоровья РАН доля СоД в Москве составляет около 33% [51]. По данным лаборатории нарушений памяти клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, на специализированном амбулаторном приеме среди пациентов с деменцией сосудистый генез отмечался в 15% случаев [44].

Исследования когнитивных функций у лиц, перенесших ОНМК, показали, что деменция после ОНМК развивается у каждого третьего пациента [52]. В то же время, приводится все больше данных о высокой частоте встречаемости КР смешанного генеза [53]. Так у почти 80% умерших с СоД было показано наличие сопутствующих признаков нейродегенерации [54]. По данным патоморфологических исследований, проведенных на материале умерших в специализированных клиниках по изучению деменции, в 24–28% наблюдений в головном мозге страдавших БА, дополнительно обнаруживаются сосудистые изменения. Похожие исследования, проведенные на секционном материале умерших в стационарах общего профиля, продемонстрировали более высокий процент сосудистых изменений при БА (45–59% случаев), что объясняется меньшей точностью диагностики «чистых» форм БА [55,56].

ЛВД является второй по распространенности пресенильной деменцией (с дебютом болезни до 65 лет) после БА и составляет до 25% от всех деменций этой возрастной группы [57]. Согласно некоторым данным, среди пациентов от 45 до 64 лет распространенность ЛВД сопоставима с БА и достигает 15,1 на 100000 населения, с заболеваемостью 3,5/100000 человек в год [58]. Эпидемиологические данные демонстрируют вариабельные показатели распространенности, в зависимости от изучаемой популяции и географического ареала, а также выбранных критериев включения – только ЛВД или все варианты лобно-височных лобарных дегенераций (включая варианты ПНП и КБС). Так, распространенность ЛВД составляет около 2,7 на 100000 населения в год по всем возрастным группам и 9,4 на 100000 в возрастном диапазоне 60–69 лет [59], а распространенность всех вариантов лобно-височной дегенерации (ЛВД, КБС, ПНП) – 10,8 на 100000 населения в год, с вариабельными пиками заболеваемости в зависимости от фенотипа [60]. Согласно данным систематизированного обзора по нозологической структуре деменции пресенильного возраста распространенность ЛВД варьировала от 1,0 до 15,4 на 100000 человек в популяции [61]. Чаще всего болезнь дебютирует в возрасте 50–60 лет, хотя описаны случаи заболевания в 20–40 лет (чаще генетические формы) и в пожилом и старческом возрасте [62]. Существенных гендерных различий не отмечается, хотя по некоторым публикациям чаще ЛВД развивается у мужчин.

Продолжительность жизни при ЛВД в среднем составляет 6–10 лет, варьируя от 2,5 лет при сочетании ЛВД с БДН до 12-ти и более лет у пациентов с семантической деменцией. Фенотип ЛВД является ключевым фактором, определяющим продолжительность жизни [63].

По данным патоморфологических исследований, на долю ДТЛ приходится от 4,5 до 22% (в среднем около 10%) случаев деменции [64]. Таким образом, ДТЛ по распространенности существенно уступает БА и смешанной деменции (комбинации БА и ЦВЗ), но, возможно, опережает СоД в чистом виде [65]. По данным различных эпидемиологических исследований, заболеваемость ДТЛ колеблется от 1 до 10 случаев на 100000 населения в год [66]. При этом распространенность может достигать среди лиц старше 65 лет 0,5–1% [64,67].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Кодирование может осуществляться по классам V «Психические расстройства и расстройства поведения» (F), VI «Болезни нервной системы» (G) и IX «Болезни системы кровообращения» (I) (см. табл. 2). Установление кода определяется ведущим заболеванием с указанием сопутствующей патологии.

Таблица 2. Кодирование когнитивных расстройств по МКБ-10 [6]

Заболевания	**Класс «Болезни нервной системы» (G), раздел «Цереброваскулярные заболевания» (I)**	**Класс «Психические расстройства и расстройства поведения» (F)**
Болезнь Альцгеймера	G30.0 – Болезнь Альцгеймера с ранним началом G30.1 – Болезнь Альцгеймера с поздним началом G30.8 – Другие формы болезни Альцгеймера G30.9 – Болезнь Альцгеймера неуточненная	F00.0 – Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом F00.1 – Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом F00.8 – Деменция при болезни Альцгеймера атипичная или смешанного типа F00.9 – Деменция при болезни Альцгеймера неуточненная
Деменция при цереброваскулярных заболеваниях Постинсультная деменция Деменция при дисциркуляторной энцефалопатии	I69 – Последствия цереброваскулярных заболеваний I68 – Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках I67.3 – Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия I67.8 – Другие уточненные цереброваскулярные заболевания	F01.0 – Сосудистая деменция с острым началом F01.1 – Мультиинфарктная деменция F01.2 – Подкорковая сосудистая деменция F01.3 – Смешанная корковая и подкорковая сосудистая деменция F01.8 – Другая сосудистая деменция F01.9 – Сосудистая деменция неуточненная
Деменция с тельцами Леви	G31.8 – Другие уточненные дегенеративные болезни нервной системы	F02.8 – Деменция при других уточненных болезнях, классифицированных в других рубриках
Лобно-височная деменция	G31.0 – Ограниченная атрофия головного мозга	F02.0 – Деменция при болезни Пика

Необходимо помнить о том, что когнитивные нарушения различной выраженности могут наблюдаться и при других соматических и психических расстройствах (см. Таблицу 1), в подобной ситуации кодирование диагноза осуществляется по основному заболеванию. Неклассифицируемая деменция кодируется при помощи шифра F03.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация когнитивных расстройств обычно осуществляется по нозологическому принципу. В МКБ-10 классификация КР по их тяжести отсутствует. Однако, в МКБ-11 планируется введение концепции нейрокогнитивных расстройств, где помимо деменции выделено «легкое нейрокогнитивное расстройство». В клинической практике устоялось разделение КР по тяжести на синдром умеренных когнитивных расстройств (УКР) и деменцию (см. табл. 3), хотя в последние годы значительное внимание в исследовательской работе уделяется так называемым предумеренным КР – субъективному и легкому когнитивному снижению.

УКР представляют собой снижение когнитивных способностей, выходящее за пределы возрастной образовательной гендерной нормы, что отражается в жалобах пациента и может быть заметно окружающим, однако наличие УКР не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни и не сопровождается изменением социальной, бытовой и профессиональной деятельности, за исключением наиболее сложных их видов.

Тяжелые КР соответствуют выраженному изменению познавательных функций, сопровождающемуся существенными нарушениями повседневной жизни с развитием бытовой и социальной дезадаптации пациента с частичной или полной утратой независимости и самостоятельности. Наиболее важным их видом является деменция. Деменция является одной из ведущих причин формирования зависимости пожилых людей во всем мире, а также оказывает физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие на членов семьи пациентов и общество в целом. Кроме того, одним из вариантов преходящих тяжелый когнитивных расстройств является делирий – острое

угрожающее жизни состояние спутанности сознания, проявляющееся расстройствами внимания и когнитивных функций.

Таблица 3. Классификация когнитивных нарушений с учетом степени тяжести

Когнитивные нарушения	
Умеренные КР	**Деменция**
Снижение когнитивных способностей, явно выходящее за пределы возрастной нормы. Отражается в способностях индивидуума и обращает на себя внимание окружающих. Не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, хотя может препятствовать сложным видам деятельности.	Снижение когнитивных способностей, которое приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, частичной или полной утрате независимости и самостоятельности.

1.5.1 Классификация болезни Альцгеймера

Согласно классификации МКБ-10, выделяют пресенильную (G30.0 или F00.0) и сенильную (G30.1 или F00.1) формы БА. Симптомы пресенильной БА развиваются в возрасте до 65 лет, а сенильной формы – после 65 лет. Патоморфологически данные формы не отличаются. Однако имеются некоторые различия в клинических проявлениях. Пресенильная форма характеризуется более быстрым прогрессированием и ранним нарушением различных когнитивных функций; в большинстве случаев можно проследить семейный анамнез заболевания. Сенильная форма БА длительное время может быть представлена только нарушениями памяти. При ней наблюдается медленное прогрессирование и часто не прослеживается семейный анамнез (см. табл. 4).

Таблица 4. Различия между пресенильной и сенильной формами болезни Альцгеймера

Оцениваемый параметр	**Пресенильная форма**	**Сенильная форма**
Дебют заболевания	Начало, как правило, в возрасте до 65 лет	Начало, как правило, в возрасте после 65 лет
Семейный анамнез	Часто	Может быть
Клиническая картина	Раннее развитие корковых дисфункций (афазии, апраксии, агнозии, акалькулии)	Доминируют нарушения памяти и пространственных функций
Прогрессирование	Быстрое	Медленное

Согласно критериям Международной рабочей группы (International Working Group, IWG-2, B.Dubois с соавт.) 2014 года выделяют 3 формы БА [68]:

- типичную;
- атипичную;
- смешанную.

Под шифрами МКБ-10 G30.0 и G30.1 подразумевается типичная БА.

Для кодирования атипичных форм БА и смешанной деменции предложено использовать шифры G30.8 («Другие формы болезни Альцгеймера») и F00.8 («Деменция при болезни Альцгеймера атипичная или смешанного типа»).

1.5.2 Классификация сосудистых когнитивных расстройств

Отдельной классификации для когнитивных расстройств сосудистого генеза в МКБ-10 не предусмотрено. Из практических соображений СКР целесообразно подразделять на сосудистую деменцию и недементные СКР в рамках какого-либо ЦВЗ.

При сосудистой деменции в соответствии с классификацией МКБ-10 выделяют следующие подтипы:

- деменция с острым началом (возникает в течение 1–3 месяцев после одного или нескольких инсультов) (F01.0);
- мультиинфарктная деменция (F01.1);
- подкорковая деменция (F01.2);
- смешанная корковая и подкорковая деменция (F01.3).

1.5.3 Классификация смешанной деменции

В МКБ-10 эта нозологическая форма отсутствует. По мнению А.Ю. Емелина и соавт. (2019 г.) концепция смешанной деменции подразумевает широкий спектр комбинаций между БА, СоД и другими нейродегенеративными заболеваниями, причем охватывает как случаи с преобладанием достаточно выраженных цереброваскулярных изменений над нейродегенеративными, так и случаи выраженных морфологических изменений альцгеймеровского типа с менее значимыми сосудистыми признаками (см. табл. 5) [69].

Таблица 5. Клиническая классификация смешанной деменции

Болезнь Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием: А. БА с постинсультными когнитивными нарушениями, оказывающими потенцирующее влияние на когнитивную недостаточность Б. БА с наличием признаков дисциркуляторной энцефалопатии В. БА с наличием признаков церебральной амилоидной ангиопатии
Сосудистая деменция с болезнью Альцгеймера: А. Развитие БА на фоне перенесенного ранее инсульта с прогрессированием нарушений преимущественно мнестической сферы Б. Развитие БА на фоне хронической прогрессирующей субкортикальной артериолосклеротической энцефалопатии В. Развитие БА на фоне субкортикальных инфарктов в стратегически значимых зонах мозга
Сочетание сосудистой деменции с другими формами нейродегенеративных деменций: А. Деменция с тельцами Леви Б. Лобно-височная деменция В. Другие нейродегенеративные деменции
Сочетание нескольких типов нейродегенеративной деменции и цереброваскулярного заболевания (микст-деменция).

1.5.4 Классификация лобно-височной деменции

ЛВД в зависимости от клинического варианта делится на 2 ключевые группы: поведенческую (повЛВД) и речевую (первично-прогрессирующая афазия, ППА). Среди вариантов ППА выделяют аграмматическую форму (агрППА), семантическую деменцию (семД) и часть случаев (не обусловленных БА) логопенической формы ППА (логППА). Варианты классификации лобно-височной лобарной дегенерации (ЛВЛД) гораздо шире и включают классификацию с учетом патоморфологической основы и генетического дефекта (см. табл. 6). В эту классификацию, помимо клинических вариантов ЛВД, входят и фенотипы с первично-двигательным дефектом (БДН, ПНП и КБС), однако для их диагностики необходима молекулярная верификация, что в клинической практике неприменимо [70].

Таблица 6. Классификация лобно-височных лобарных дегенераций с учетом патогенетической основы

Основной патоморфологический дефект		
TDP-43	**Tau**	**FUS**
повЛВД семД ЛВД+БДН БДН логППА	агрППА повЛВД ЛВД+ПНП ЛВД+КБС логППА	повЛВД ЛВД+БДН БДН

1.5.5 Классификация деменции с тельцами Леви

Общепризнанная классификация отсутствует. По клинической картине, данным нейровизуализации и патоморфологическим изменениям выделяют 3 подтипа ДТЛ [71–73]:

1 – классический подтип с типичными (полисиндромными) проявлениями;

2 – подтип с ранними психотическими нарушениями (развитие зрительных галлюцинаций опережает когнитивное снижение);

3 – смешанный подтип с комбинированным нейропсихологическим профилем, включающим наряду с нарушением управляющих функций анамнестические нарушения альцгеймеровского типа и снижение семантической речевой активности.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина заболеваний, ассоциированных с КР, складывается из когнитивных и некогнитивных нарушений.

Клиническая картина у пациентов с различными типами КР определяется основным заболеванием, лежащим в основе когнитивного дефекта, и степенью его выраженности. Основное внимание при оценке тяжести КР необходимо обращать на сохранность

самообслуживания с проведением дифференциации недементных КР и деменции. О деменции говорят в случае, когда возникает необходимость в помощи окружающих. Однако не всегда эта потребность является очевидной как для самого пациента, так и для окружающих, особенно при легкой деменции, что требует внимательного анализа как жалоб пациента и клинических данных, так и объективной информации, получаемой от третьих лиц, близко знакомых с пациентом в течение длительного времени (информантов) (см. раздел 2.1).

Выделяют три степени тяжести деменции:

- *Легкая*: профессиональная деятельность и социальная активность отчетливо ограничены, хотя возможны, сужен круг общения и интересов; сохраняется самостоятельность в быту, при когнитивной деятельности могут требоваться напоминания и применение стратегий запоминания, помощь при освоении новой информации, решении финансовых вопросов, чаще всего имеет место сенильное изменение личности, психопатоподобное заострение личностных черт.
- *Умеренная*: снижение как инструментальной (возможность пользоваться бытовыми приборами), так и базисной (гигиена, одевание, приготовление пищи, передвижение) повседневной деятельности, трудности в самостоятельном проживании, однако пациента можно оставить на какое-то время одного.
- *Тяжелая*: полная утрата бытовой автономии, нуждается в помощи практически во всех действиях, нужен постоянный посторонний контроль.

Помимо собственно когнитивных нарушений клиническая картина на любой стадии КР может быть представлена их сочетанием с некогнитивными (эмоционально-аффективными, поведенческими, психотическими) нервнопсихическими расстройствами (ННПР). Спектр сопутствующих некогнитивных симптомов определяется основным заболеванием. В кросс-секционном исследовании ННПР у пациентов с недементными КР и деменцией было показано, что, хотя бы один тип клинически значимых ННПР отмечался у 43% пациентов с УКР и 58% пациентов с деменцией [74]. Причем зачастую именно ННПР становятся причиной дистресса как для самого пациента, так и для окружающих его (осуществляющих за ним уход) лиц.

1.6.1 Клиническая картина болезни Альцгеймера

Согласно рекомендациям Национального института по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциации (National Institute of Aging/Alzheimer's Association) от 2011 г., предложено выделять три стадии БА [75]:

1. *Доклиническая БА* (в практической работе не актуальна). На данной стадии при отсутствии клинических проявлений выявляются биомаркеры БА по данным позитронно-эмиссионой томографии (ПЭТ) (накопление бета-амилоида и/или нейродегенерация) и выявления аномальных белков (Аβ, фосфорилированного и общего тау-протеина) в спинномозговой жидкости.
2. *Додементная* (стадия УКР с нейровизуализационными признаками БА – продромальная БА).
3. *Деменция при БА*: легкая, умеренная и тяжелая, определяемая по результатам обследований и тяжести социально-бытовой дезадаптации пациента.

По данным клинико-морфологических сопоставлений, дегенеративный процесс при БА начинается не менее чем за 15 лет до появления первых клинических симптомов (доклиническая стадия) [1,76]. Затем исподволь формируются и постепенно усиливаются нарушения памяти. Довольно сложно установить время начала болезни. Первым клиническим проявлением БА чаще всего является снижение памяти на текущие события. Сначала забываются эмоционально незначимые для пациента события, отдельные детали, новые имена, содержание недавно прочитанных книг и т.д. Данный этап характеризуется сохранной критикой к своему состоянию и относительной сохранностью других когнитивных функций (кроме памяти). В соответствии с современной классификацией когнитивных нарушений подобные расстройства обозначают как амнестический тип умеренных когнитивных нарушений [2].

Диагностические критерии амнестического типа синдрома умеренных когнитивных нарушений предполагают [77]:

- жалобы на ухудшение памяти со стороны больного и/или окружающих его лиц;

- объективное подтверждение мнестических расстройств с помощью нейропсихологических тестов;
- относительную сохранность других когнитивных функций;
- отсутствие ограничений в повседневной жизни;
- отсутствие деменции.

Продолжительность данного этапа у лиц пожилого возраста в среднем составляет около 5 лет. В дальнейшем присоединяются другие когнитивные нарушения, появляются трудности в повседневной жизни, то есть формируется синдром деменции. На стадии деменции уже возникают явные затруднения в мыслительных операциях. Память об отдалённых событиях вначале остаётся относительно сохранной. В дальнейшем мнестические расстройства нарастают и затрагивают различные сферы памяти. На ранних стадиях нарушается запоминание нового материала, в то время как хранение адекватно заученной информации не отличается от возрастной нормы. В дальнейшем становится невозможным заучивание какой-либо новой информации, утрачивается память на отдалённые события. Потом присоединяются другие расстройства: нарушаются пространственные представления, приводящие к сложностям ориентировки в малознакомой местности (больные могут забыть дорогу домой и потеряться) и во времени, появляются расстройства речи, заостряются личностные характерологические особенности. По мере прогрессирования нарушений памяти у пациентов возникает феномен оживления воспоминаний о событиях далёкого прошлого [1,76,78,79].

В большинстве случаев, уже на ранних стадиях болезни возникают личностные изменения. У пациентов появляется склонность к подозрениям и конфликтам. Позднее присоединяется склонность к бредообразованию. Чаще всего появляются бредовые идеи ущерба, направленные против лиц ближайшего окружения. Больные подозревают ближайших родственников в том, что они крадут их вещи, собираются оставить без помощи, «сдать в дом престарелых» и т.д. В основе бреда «малого ущерба» могут лежать мнестические нарушения (больные перепрятывают вещи, забывают об этом и пытаются логически объяснить происходящее). Не менее специфичны бесцельная двигательная активность и бродяжничество: пациенты бесцельно ходят из угла в угол, перекладывают вещи с одного места на другое, уходят из дому. Среди других поведенческих нарушений, которые чаще отмечаются на более поздних стадиях БА, – вспышки речевой или физической агрессии, неадекватное сексуальное поведение, неопрятность, изменения пищевого поведения, самоповреждение [78,80]. В то же время следует иметь в виду, что некоторые поведенческие расстройства, например, раздражительность и агрессивность, в части случаев могут быть ответной реакцией больного на неправильное поведение родственников (например, насмешки или чрезмерную заботу).

На поздних стадиях возможно развитие галлюцинаций (чаще зрительных). Кроме того, иногда впечатление о наличии зрительных галлюцинаций может создаваться при наличии дефекта зрительного восприятия, когда пациент не узнает себя в зеркале и принимает изображение в зеркале за постороннего.

Эмоционально-аффективные нарушения типичны для БА. Уже на стадии додоментных нарушений у многих больных отмечается появление тревожно-депрессивных симптомов, в ряде случаев вплоть до развития так называемой депрессивной псевдодеменции, являющейся эмоционально-аффективным расстройством, маскирующим дебют истинного КР. По мере прогрессирования когнитивного дефекта характерно присоединение апатии в виде аспонтанности, «безучастности», что негативно отражается на приверженности пациента лечению и возможности его реабилитации. По данным мета-анализа ННПР при БА именно апатия является наиболее частым некогнитивным симптомом и отмечается у 49% пациентов [80]. Типично раннее снижение критики к своему состоянию, что может объясняться анозогнозией. Как правило, снижение критики находится в обратной зависимости от выраженности депрессии и зачастую не коррелирует с общей выраженностью когнитивного дефекта [81]. У части пациентов с БА также возникают нарушения сна, что связывают с нейротрансмиттерными нарушениями [2]. Часто при БА описываются нарушения обоняния, которые могут быть ранними признаками заболевания [1,2,78,79].

На поздних стадиях утрачивается возможность самостоятельного существования и формируется полная зависимость от окружающих. Возникают трудности в одевании, пользовании обычными домашними предметами. В финале БА пациенты не разговаривают и не понимают обращённую к ним речь, не могут ходить и поддерживать равновесие, испытывают трудности при кормлении из-за нарушения жевания. Смерть наступает из-за осложнений обездвиженности или сопутствующих заболеваний.

Основные клинические характеристики заболевания приведены в табл. 7.

Таблица 7. Основные клинические характеристики болезни Альцгеймера

	Дебют (стадия умеренного когнитивного расстройства и лёгкой деменции)	**Умеренная деменция**	**Тяжёлая деменция**
Когнитивные функции	Нарушения памяти на текущие события Долговременная память сохранна Нарушение ориентировки в малознакомой местности	Выраженные нарушения памяти, расстройства пространственной ориентировки, дезориентировка во времени, речевые нарушения (афазия), апракто-агностический синдром	Грубые полимодальные когнитивные расстройства Возможно отсутствие речи
Эмоциональные и поведенческие нарушения	Расстройства тревожно-депрессивного спектра	Подозрительность, агрессивность, бредовые идеи ущерба	Апатия
Неврологический статус	Нет нарушений	Нарушения, как правило, отсутствуют (возможен симптом противодействия, повышение мышечного тонуса по пластическому типу)	Нарушения ходьбы и контроля за тазовыми функциями

Описываемые проявления относятся к типичной форме БА.

Кроме типичных проявлений, встречается также и атипичное течение БА, обусловленное повреждением на начальных стадиях заболевания областей головного мозга, реже вовлекаемых в патологический процесс.

К атипичным формам БА относят:

- **лобный вариант БА,** который проявляется нарушением управляющих функций с нарушениями поведения в сочетании с другими когнитивными нарушениями;
- **логопенический вариант синдрома ППА:** нарушение речи (с трудностями подбора слов, аномией, нарушением повторения слов и предложений, при условии отсутствии аграмматизмов и сохранности понимания речи) в сочетании с другими когнитивными нарушениями;
- **заднюю корковую атрофию**, при которой доминируют зрительно-пространственные нарушения с развитием зрительной агнозии (правильно опознавая отдельные объекты и их детали, пациент не способен установить связи между ними), нарушений чтения (алексия), письма (аграфия).

По некоторым данным атипичные варианты БА могут встречаться в 14% случаев [69].

1.6.2 Клиническая картина сосудистых когнитивных расстройств

Учитывая гетерогенность КР сосудистого генеза, клиническая картина будет определяться морфологическими изменениями, лежащими в основе конкретной формы СКР. СКР могут возникнуть в любом возрасте, хотя распространенность увеличивается экспоненциально после 65 лет. Течение может варьировать от острого начала с частичным улучшением и ступенеобразным ухудшением до постепенного прогрессирования, с флуктуациями и формированием плато различной продолжительности [49].

СКР, обусловленные инсультами, характеризуются разнообразием клинической картины, которая зависит от локализации инфаркта или кровоизлияния. При поражении промежуточного и среднего мозга выраженные когнитивные нарушения развиваются в рамках так называемого мезенцефалоталамического синдрома. Данный синдром имеет определенную стадийность развития. Вначале отмечаются преходящие эпизоды спутанности сознания, которые могут сочетаться с иллюзорно-галлюцинаторными расстройствами. Затем формируются выраженная апатия, ограничение повседневной активности вплоть до невыполнения правил личной гигиены. Пациенты могут долго лежать, ничего не делая в течение длительного периода, характерна повышенная сонливость. Это сопровождается выраженными нарушениями памяти на текущие события и конфабуляциями, что может напоминать корсаковский синдром. При поражении доминантного по речи полушария к указанным нарушениям присоединяется нарушение речи – таламическая афазия. Таламическая афазия обычно характеризуется выраженными парафазиями, иногда достигающими степени «речевого салата», однако при сохранном понимании обращенной речи и отсутствии трудностей повторения фраз за врачом.

Инсульт в области полосатых тел характеризуется острым возникновением когнитивных и поведенческих нарушений, характерных для «подкоркового варианта» сосудистой деменции, сопровождающихся экстрапирамидными двигательными расстройствами.

Редко встречающееся двустороннее поражение гиппокампа приводит к модальностно-неспецифическим нарушениям памяти, которые достигают по своей выраженности степени корсаковского синдрома. При этом память на текущие события и события недавнего прошлого страдает в значительно большей степени, чем об отдаленных событиях. В отличие от более глубоких поражений («мезенцефалоталамический синдром»), патология гиппокампа не сочетается с расстройствами сознания, нарушением цикла «сон–бодрствование» и иллюзорно-галлюцинаторными расстройствами.

Инсульт с локализацией в префронтальных отделах лобных долей головного мозга сопровождается уменьшением активности и инициативы, снижением мотивации и побуждений к какой-либо деятельности (апатико-абулический синдром). Снижается критика, что приводит к неадекватному поведению пациентов, характерны персеверации (бессмысленные многократные повторения собственных слов или действий), эхолалия (повторение слышимых слов) и эхопраксия (повторение действий, движений).

Сосудистое поражение зоны стыка затылочной, теменной и височных долей головного мозга левого полушария может приводить к полифункциональным когнитивным нарушениям, которые при значительной выраженности могут вызывать дезадаптацию пациента в повседневной жизни. Характерны нарушение восприятия пространственных отношений (зрительно-пространственная агнозия), недорисованных, наложенных и зашумленных изображений (симультанная агнозия), нарушение конструирования и рисования (конструктивная апраксия), нарушение счета (акалькулия), нарушение понимания логико-грамматических речевых конструкций (семантическая афазия).

При подкорковом варианте СКР в когнитивной, эмоционально-аффективной и поведенческой сферах доминируют расстройства, связанные с нарушением произвольной регуляции, однако их выраженность и степень влияния на жизнь пациента могут существенно варьировать от легких нарушений до собственно сосудистой деменции. В основе подкоркового типа СКР лежит функциональное разобщение между подкорковыми структурами и лобными долями головного мозга. Одними из наиболее характерных и ранних симптомов являются нарушения концентрации внимания и трудности поддержания интеллектуальной активности в течение необходимого времени. Пациенты не могут правильно организовать свою деятельность, они часто оставляют начатое дело, быстро устают, не могут одновременно работать с несколькими источниками информации или быстро переходить от одной задачи к другой. Трудности могут возникать при анализе информации, выделении главного и второстепенного, определении сходств и различий между понятиями, построении алгоритма деятельности. При этом сами пациенты жалуются на общую слабость и повышенную утомляемость, иногда «неясность и тяжесть в голове».

Нарушения памяти при данном варианте СКР выражены мягче, чем при БА, в том числе на стадии деменции, и в основном ограничены блоком кратковременной памяти. Память на основные события жизни остается в целом сохранной. Нарушения памяти связаны с недостаточностью активного воспроизведения информации при сохранности ее запоминания и хранения. Пациенты испытывают затруднения при извлечении из памяти нужной информации, однако сохранность следа памяти проявляется впоследствии спонтанным воспоминанием или при облегчении условий воспроизведения (например, с помощью подсказки или при возможности выбора из нескольких альтернатив). Считается, что в основе данного вида мнестических расстройств также лежат дисфункция лобных долей головного мозга и нарушение их связи с подкорковыми структурами и гиппокампом. Крайне редко отмечается нарушение ориентировки в пространстве. Однако при исследовании пространственного гнозиса и праксиса могут выявляться достаточно выраженные нарушения, связанные с трудностью планирования и организации деятельности, то есть с нарушениеим управляющих функций. Первичные (корковые) нарушения праксиса, гнозиса и речи для подкоркового поражения не характерны.

При подкорковом варианте СоД практически всегда наблюдаются двигательные расстройства, представленные в первую очередь нарушениями походки. Ходьба характеризуется увеличением базы (т.е. пациент ходит с широко расставленными ногами) и укорочением длины шага (шаркающая, семенящая походка). На начальных этапах заболевания нарушения походки незначительны и проявляются лишь некоторой замедленностью и пошатыванием. Пациенты при этом часто жалуются на «головокружение», называя этим словом неустойчивость при ходьбе, особенно при поворотах. При значительно выраженной патологии нарушена инициация ходьбы (пациент не может сделать первый шаг, топчется на месте), ноги не отрываются от пола, а скользят по нему («походка лыжника»), грубо страдает поддержание равновесия. Падения особенно часто возникают в начале ходьбы, на поворотах и при остановках.

Одним из механизмов нарушения походки при хронической цереброваскулярной недостаточности являются экстрапирамидные нарушения («сосудистый паркинсонизм») в виде гипокинезии (снижение двигательной активности, малоподвижность, замедленность движений), которая иногда сопровождается повышением мышечного тонуса. Следует отметить, что гипокинезия прорявляется не только в ногах, но и в руках, а также шейно-туловищной мускулатуре. Это может проявляться гипомимией, бедностью жестикуляции, замедленностью движений. Дрожание в конечностях нехарактерно. Экстрапирамидные расстройства при хронической сосудистой мозговой недостаточности носят симметричный характер.

Характерным симптомом развернутых стадий СоД являются тазовые нарушения. Вначале это учащение мочеиспускания и периодическое недержание мочи, а в дальнейшем развивается полная утрата контроля за функцией тазовых органов.

Еще одним типичным неврологическим сопровождением СоД является псевдобульбарный синдром, при котором возможно формирование насильственного плача или смеха. Кроме того, когнитивные нарушения, как правило, сочетаются с эмоциональными расстройствами в виде снижения фона настроения вплоть до развития сосудистой депрессии и эмоциональной лабильности, также способной достигать значительной выраженности, сопровождаясь гневливостью, дисфорией [8,82]. Следует различать насильственный смех и плач и эмоциональную лабильность в рамках сосудистых эмоциональных нарушений. При эмоциональной лабильности часто отмечается плач или смех, которые соответствуют эмоциональному состоянию пациента. При насильственном плаче и смехе такого соответствия в полной мере нет.

Для постинсультных СКР в целом также крайне характерны различные типы НПР, такие как апатия, депрессия, тревога, нарушения сна. «Стратегические» инфаркты головного мозга могут сопровождаться выраженными НПР в виде апатико-абулического синдрома, агрессии, депрессии, бредовых проявлений, в ряде случаев имитируя картину делирия. Помимо непосредственного поражения вещества мозга при ОНМК эмоциональные-волевые нарушения могут являться следствием реакции пациента на заболевание или акцентуации исходных эмоционально-личностных черт. Постинсультная депрессия повышает риск грубой инвалидизации и смертности после инсульта [83], а присоединение апатии связано с неуклонным ухудшением функционального статуса [84]. Сравнение НПР при СоД (как коркового, так и подкоркового характера) и БА показало равно высокую частоту подобных симптомов (клинически значимые нарушения отмечались приблизительно у двух третей пациентов), причем при СоД чаще чем при БА отмечались депрессия, тревога и апатия, но были менее характерны аномальная двигательная активность, бред и галлюцинации [85,86].

1.6.3 Клиническая картина смешанной деменции

Основу клинической картины СмД составляет сочетание очаговой неврологической симптоматики и когнитивных нарушений, имеющих некоторые особенности. В неврологическом статусе пациентов могут определяться самые разнообразные симптомы, обусловленные локализацией структурных сосудистых изменений, но наиболее характерными являются нарушения ходьбы, псевдобульбарный синдром, нейрогенные нарушения мочеиспускания.

Когнитивные нарушения у пациентов со смешанной деменцией характеризуются полифункциональным дефицитом (нарушения управляющих функций, внимания и памяти), при этом нарушения памяти, в отличие от СоД, несколько преобладают. По мере прогрессирования тяжести деменции наблюдается изменение модальности интеллектуально-мнестических расстройств. При общей одинаковой степени тяжести на стадии легкой и умеренной деменции пациенты со смешаннымми КР имеют более выраженные зрительно-пространственные нарушения, снижение внимания и регуляторных функций, чем пациенты с БА. На стадии тяжелой деменции различия становятся минимальными с развитием грубых нарушений памяти и регуляторных функций.

Поведенческие расстройства также весьма характерны для пациентов со смешанной деменцией, причем дебютируют раньше, чем при БА и СоД. Существуют трудно выявляемые, но достаточно специфичные различия между нейропсихиатрическими нарушениями в зависимости от преобладания сосудистого, либо нейродегенеративного повреждения в структуре смешанной деменции. В особенности это касается расстройства сна, которое наиболее характерно для сосудистой патологии с поражением подкорковых структур. Умеренные нарушения циркадных ритмов сопровождают естественный процесс

старения, однако при деменции такие изменения становятся значимыми и нарушают цикл «сон–бодрствование». Галлюцинации и аномальная двигательная активность более характерны при преобладании нейродегенеративных нарушений.

1.6.4 Клиническая картина лобно-височной деменции

Чаще всего болезнь дебютирует в возрасте 50–60 лет, хотя описаны случаи заболевания в 20–40 лет и в пожилом и старческом возрасте. Клиническая картина вариабельна в зависимости от формы ЛВД: повЛВД характеризуется прогрессирующим нарушением поведения; речевая форма (ППА) проявляется прогрессирующим нарушением речи с вариабельностью афатического дефекта в зависимости от формы ППА.

Поведенческая форма ЛВД

Кардинальным признаком поведенческой формы ЛВД являются прогрессирующие нарушения поведения и/или когнитивных функций. Ядро клинической картины составляют расторможенность в виде социально неуместных поступков, утрата манер или внешнего приличия, совершения импульсивных, необдуманных или непредусмотрительных поступков. Отмечаются волевые нарушения в виде раннего присоединения апатии или инертности. Характерным признаком является утрата социальных навыков, связанных с нарушением способности к симпатии и эмпатии в виде низкой отзывчивости на чувства и потребности других людей, сужение социальных интересов. Рано в клинической картине заболевания могут возникать признаки персеверативного, стереотипного, компульсивного или ритуального поведения, как простого, так и сложного характера. Частым признаком является гипероральность и сопутствующие изменения пищевого поведения с появлением нетипичных ранее для пациента пищевых пристрастий, переедания, повышенной тяги к алкоголю и курению, употребление в пищу несъедобных предметов. В нейропсихологическом профиле отражением перечисленным клиническим проявлениям служат признаки дефицита управляющих функций, персеверации, стереотипии при относительной сохранности эпизодической памяти и зрительно-пространственных функций. Клиническая картина повЛВД отражена в Международных консенсусных критериях 2011 года [87] (см. Приложение А3, «Критерии установления диагноза лобно-височной деменции»).

Примерно у половины больных ЛВД выявляются двигательные нарушения: синдром паркинсонизма (иногда в форме ПНП или КБС; как правило, на фоне тау-патии), реже – в форме БДН (в 10% случаев ЛВД), что морфологически обычно связано с отложением белка TDP-43.

Речевые формы ЛВД (первичные прогрессирующие афазии)

Для ППА ведущим клиническим признаком является выраженный дефект речи, оказывающий значимое влияние на повседневную активность пациента и доминирующий в клинической картине на ранних стадиях заболевания в отсутствии существенных поведенческих нарушений. Клинические особенности афазии определяются подтипом ППА и не должны быть связаны с другим заболеванием нервной системы или возможным приемом лекарственных препаратов.

К клиническим вариантам ППА относятся аграмматическая, логопеническая формы и семантическая деменция.

Аграмматическая форма ППА характеризуется снижением темпа и скорости речи, частыми запинками («заиканием»), наличием аграмматизмов, как в произвольной, так и письменной речи, нарушением чтения и повторения слов, парафазиями с заменами близких по звучанию и построению слов («ложка»–«ломка» и т.д.). Происходит уменьшение количества определяющих слов (прилагательных, наречий), речь становится значительно замедленной, монотонной, неэмоциональной, похожей на «телеграфный стиль» с ограниченным набором слов. Часто выявляется оролингвальная апраксия (невозможность поцокать, посвистеть, облизать губы языком). Понимание слов, значений предметов длительно остается сохранным. В конце заболевания формируется мутизм. При аграмматической ППА также могут наблюдаться нарушения поведения. Характерно сочетание с двигательными расстройствами (синдром паркинсонизма, ПНП и КБС).

Логопеническая форма ППА характеризуется нарушением называния (аномией) и трудностями повторения отдельных слов и фраз при относительной сохранности беглости речи и понимания. Чаще логППА служит проявлением атипичной формы болезни

Альцгеймера, а как форма ЛВД встречается достаточно редко (не более 20% случаев). Нарушение поведения и двигательные симптомы типичны.

Семантическая деменция характеризуется нарушением понимания слов, значения объектов и предметов. Часто происходит замена слов из единой семантической категории (парафазии): «телевизор – холодильник», «сын – внук» и т.д. Пациент не понимает принадлежность слов к определенной семантической категории, например, не может выделить общее между «фиалкой» и «гладиолусом» или назвать разницу между «волком» и «собакой». При этом речь остается относительно модулированной с сохранностью беглости и темпа речи, интонации. Отмечается снижение набора слов с использованием более общих понятий (например, «они», «вещи», «эти»). При семантической деменции часто выявляются поведенческие нарушения, сходные с повЛВД: импульсивность, склонность к ритуальному поведению, часто гиперрелигиозность, скупость. Двигательные нарушения редки.

1.6.5 Клиническая картина деменции с тельцами Леви

У большинства больных заболевание дебютирует нарастающим снижением памяти, депрессией, апатией, нарушением сна. Реже первыми появляются экстрапирамидные симптомы (гипомимия, замедленная походка, ахейрокинез, тремор), к которым спустя несколько месяцев присоединяются нарастающие когнитивные расстройства. В сравнительно небольшой части случаев первым проявлением бывают спонтанные (не связанные с применением противопаркинсонической терапии) зрительные галлюцинации, эпизоды спутанности, редко – параноидный синдром [72]. В этой фазе диагноз продромальной ДТЛ может быть предположительно поставлен при наличии расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (БДГ), аносмии, ранних признаков вегетативной недостаточности, данных функциональной визуализации, например, с помощью ОФЭКТ, выявляющей дофаминергическую денервацию стриатума или периферическую симпатическую денервацию сердца (что трудно осуществимо в практической работе).

На ранней стадии ДТЛ в нейропсихологическом статусе доминируют нарушения нейродинамического и управляющего характера: брадифрения, аспонтанность, а также нарушение планирования, снижение и неустойчивость внимания. Рано снижается фонетическая речевая активность, по мере развития деменции – семантическая речевая активность. Характерны затруднения при выполнении тестов на зрительно-пространственные функции (например, собирание кубиков Кооса, рисование стрелочных часов, копирование рисунков), которые поначалу вызываются нарушением планирования и организации когнитивных процессов, позднее – расстройствами гнозиса [88].

Мнестические нарушения чаще бывают умеренными и преимущественно характеризуются дефектом не запоминания, консолидации и хранения следов, а воспроизведения хранящейся в памяти информации. Эти нарушения связаны с изменением функциональной активности лобно-подкорковых связей и относительной сохранностью гиппокампа. По мере развития деменции когнитивный дефект становится все более диффузным, но даже на стадии тяжелой деменции у больных ДТЛ можно выявить диспропорционально более грубое страдание лобных (управляющих) и зрительно-пространственных функций [88,89].

Характерной особенностью ДТЛ являются флуктуации в психическом статусе, выражающиеся в преходящих эпизодах спутанности сознания и ареактивности, когда больной бодрствует, но недостаточно ясно осознает окружающее, впадая в своего рода «прострацию», внезапно становясь невнимательным и молчаливым, переставая вступать в контакт [88,90].

Флуктуации отмечаются у 80% больных, часто уже на ранней стадии заболевания – на фоне легкой или умеренной деменции. Отдельные эпизоды продолжаются от нескольких минут до нескольких дней или часов. В промежутке между ними наступает «просветление»: ориентация больного, контакт с ним, а частично и когнитивные способности восстанавливаются [90,91]. Периодичность и выраженность флуктуаций весьма вариабельны даже у одного больного. Отмечаются и менее отчетливые, но столь же необъяснимые колебания когнитивных функций в течение суток или недели (с наличием «хороших» и «плохих» дней). В один из дней больной иногда способен поддерживать активную осмысленную беседу, тогда как на следующий день бывает невнимателен, сонлив, неразговорчив.

Психотические нарушения на ранней и развернутой стадиях заболевания наблюдаются у 25–50% больных, на поздней стадии их частота доходит до 80% [91]. У некоторых больных галлюцинации предшествуют развитию деменции. Зрительные галлюцинации при ДТЛ в большинстве случаев имеют сложный характер и представляют собой детальные реалистичные образы знакомых или, чаще, незнакомых людей, животных, растений или предметов. Зрительные галлюцинации могут сопровождаться слуховыми: больные слышат речь, звуки, шум, издаваемые «персонажами» их зрительных галлюцинаций. Реже всего наблюдаются обонятельные и тактильные галлюцинации, которые тоже обычно по содержанию связаны со зрительными. У части больных галлюцинации сопровождаются бредовыми расстройствами, чаще всего – бредом преследования, ущерба или оставленности.

У больных с ДТЛ часто встречаются аффективные нарушения (тревога, депрессия, эмоциональная лабильность, апатия), возбуждение, снижение критики, расторможенность [88,92].

Как и при других синуклеинопатиях (БП, МСА), у значительного числа больных выявляется расстройство поведения в фазу сна с БДГ, обусловленное отсутствием физиологической мышечной атонии во время этой фазы сна. Оно может опережать все другие симптомы заболевания на 2–6 лет [88,91]. Эпизоды выраженного психомоторного возбуждения во сне наблюдаются с различной периодичностью от нескольких раз в месяц до нескольких раз за ночь. Более легкие проявления синдрома выявляются только при полисомнографии.

У больных ДТЛ нередко наблюдаются и другие парасомнии (кошмарные сновидения, периодические движения конечностей во сне, расстройство поведения в медленном сне), а также инсомния с затрудненным засыпанием и частыми ночными пробуждениями (иногда в состоянии спутанности), повышенная дневная сонливость [88,91,93]. После дневного сна у больных также может отмечаться преходящая спутанность сознания.

Вегетативные нарушения проявляются дисфункцией сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, связанной с поражением стволовых вегетативных структур. У больных могут отмечаться ортостатическая гипотензия с синкопальными состояниями, учащенное императивное мочеиспускание, никтурия, задержка или недержание мочи, запоры [88].

Особенно сложен диагноз ДТЛ на ранней стадии заболевания, когда его проявления мало чем отличаются от симптомов развивающейся БП. В этих случаях наличие таких «продромальных» симптомов, как легкая забывчивость, рассеянность или депрессия, предшествующих типичным двигательным нарушениям, развитие зрительных галлюцинаций в отсутствие лечения или на фоне начальной противопаркинсонической терапии, но, главное, быстрое нарастание когнитивных нарушений (особенно речевой активности и зрительно-пространственных функций) должны настораживать в отношении ДТЛ.

В 1995 г. комитет экспертов предложил формальный критерий дифференциации ДТЛ от БП: диагноз ДТЛ может быть установлен лишь в том случае, когда деменция развивается до или в течение года после появления признаков паркинсонизма. Если же признаки деменции появляются спустя год и более после дебюта паркинсонизма, то следует диагностировать БП с деменцией [88,94].

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической класификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

В настоящее время наиболее оправданным является комплексный подход к обследованию пациентов с нарушением когнитивных функций различной степени выраженности, включающий опрос пациента и близко знакомых с ним/ухаживающих за ним лиц (информантов) с целью уточнения жалоб и анамнестических сведений; общий осмотр с обязательной оценкой неврологических симптомов; нейропсихологическое тестирование с оценкой характера когнитивных нарушений; лабораторные и инструментальные методы диагностики, включая методы нейровизуализации. В начале каждого раздела будут даны общие рекомендации, касающиеся всех пациентов с КР, а дополнительная информация, имеющая отношение только к конкретной нозологической форме, будет приведена в соответствующих подразделах.

Критерии постановки диагноза отдельных нозологических форм КР приведены в Приложении А3.

2.1 Жалобы и анамнез

2.1.1 Общие положения по сбору жалоб и анамнестических сведений у лиц с предполагаемыми когнитивными расстройствами

Сбор жалоб и анамнеза заболевания в обязательном порядке должен предусматривать беседу с самим пациентом и с его информантами. Помимо оценки собственных жалоб пациентов, рекомендуется активно уточнять у них наличие возможных нарушений памяти, трудностей концентрации внимания, выполнения счетных операций, целенаправленных действий, нарушения узнавания (гнозиса), речевых функций, называния, ориентировки в пространстве. Зачастую многие лица старшего возраста не придают отдельным нарушениям особого внимания, считая подобные изменения неотъемлемой частью старения. При сборе анамнестических сведений необходимо уточнять давность возникновения нарушений и характер развития заболевания (острое или постепенное, малозаметное начало), динамику развития клинических симптомов (прогрессирующее, стационарное, волнообразное течение), наличие связи между дебютом когнитивных симптомов с какой-либо другой причиной (инфекционное заболевание, травма, эмоциональный стресс), влияние имеющихся нарушений на повседневную активность, включая изменения профессиональной и бытовой деятельности, потребность в посторонней помощи и эффективность вспомогательных приемов, направленных на уменьшение дефекта, а также выявлять наличие сопутствующих некогнитивных нейропсихиатрических симптомов. Целью такой беседы является не только выявление расстройств речи, памяти или управляющих функций, но и определение степени дезадаптации данного пациента в быту, социальной сфере. Важно уделять внимание оценке сопутствующих заболеваний, способных оказывать влияние на возникновение и динамику КР, уточнять семейный анамнез и анамнез жизни пациента (включая уровень образования, род профессиональной деятельности, наличие вредных привычек). Необходимо уточнить перечень лекарственных препаратов, принимаемых пациентом.

- Рекомендуется проводить сбор жалоб и анамнестических сведений не только у самих пациентов с КР, но и у информантов с целью объективизации получаемой информации [95-99].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: при наличии выраженных когнитивных нарушений сбор жалоб и анамнеза у самого пациента затруднен, как имеющимися мнестическими и/или речевыми нарушениями, так и снижением/отсутствием критики к своему состоянию. Поэтому, информация, получаемая от третьих лиц, становится особенно ценной. В роли информантов могут выступать лица, близко знакомые с пациентом и поддерживающие с ним общение (или осуществляющие уход за ним), желательно в течение последних 5–10 лет. Для облегчения сбора информации предложены различные опросники, например, AD8 (Приложение Г22) или Опросник IQCODE (Приложение Г20), имеющие высокую чувствительность и специфичность в

скрининговой оценке наличия КР. Учитывая, что зачастую именно анамнестические сведения играют ключевую роль в определении нозологической принадлежности КР и его тяжести, несмотря на ограниченное количество исследований, подтверждающих данный тезис, рекомендация может считаться сильной.

- У всех пациентов с КР рекомендуется уточнять влияние когнитивных нарушений на их повседневную (базовую и инструментальную) деятельность [98,100,101].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: сведения о функциональном статусе пациента позволяют оценить тяжесть КР и выявить пациентов с возможной деменцией, что имеет кардинальное значение для последующего выбора медикаментозных и немедикаментозных методов лечения при ведении пациента, а также для определения потребности пациента в посторонней помощи и уходе. Важно уточнять не только объем повседневных дел, которые пациент способен выполнить без посторонней помощи, но также насколько способность справляться с повседневными делами изменилась на фоне появления признаков КР, изменилась ли способность усваивать новое, например, может ли пациент освоить использование новых для него бытовых приборов. Зачастую дифференциация тяжести когнитивных нарушений между УКР и деменцией легкой степени сопряжена с существенными затруднениями. При этом пациент с легкой деменцией, даже если он кажется сохранным, может иметь сложности с различными видами повседневной деятельности, связанными с активной умственной деятельностью. Например, могут отмечаться сложности в порядке приема лекарственных препаратов, используемых на постоянной основе, проблемы с заполнением платежных документов и планированием расходов и т.д. Для количественной оценки функционального статуса предложены различные шкалы и индексы, такие как шкала оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни Лоутона (Приложение Г18), индекс Бартел (Приложение Г19), Опросник для оценки функционального статуса (Приложение Г21). Учитывая, что функциональный статус пациента напрямую связан с его/ее качеством жизни, данная рекомендация является сильной.

- У всех пациентов с КР и при необходимости у информантов рекомендуется уточнять сопутствующую медикаментозную терапию с целью выявления препаратов, потенциально негативно влияющих на выраженность когнитивных нарушений, и полипрагмазии [102–105].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: к лекарственным средствам, которые могут вызвать ухудшение когнитивных функций, относятся препараты с антихолинергическими свойствами, моноаминов обратного захвата ингибиторы неселективные («трициклические антидепрессанты»), нейролептики (антипсихотики), барбитураты, бензодиазепина производные, антигистаминные препараты, некоторые бета-адреноблокаторы, ГМГ-КоА-редуктазы ингибиторы (статины) с липофильными свойствами, сердечные гликозиды и другие препараты [106]. *При сопутствующем приеме подобных препаратов у пациента с КР требуется оценить необходимость применяемой терапии и, по мере возможности, выполнить их депрескрайбинг (отмену) или заменить их средствами без негативного влияния на познавательную сферу. Кроме того, пациентов следует целенаправленно расспрашивать о приеме препаратов, зачастую принимаемых без врачебного назначения, включая средства с седативным или снотворным действием, анальгетики, включая препараты растительного происхождения, биологически активные добавки. Необходимо иметь в виду, что даже в отсутствии использования препаратов с негативным влиянием на когнитивную сферу, сама по себе полипрагмазия (прием 5 и более лекарственных средств) ассоциирована со значимым риском КР [106,107]. Учитывая возможные нарушения памяти и внимания, для должной оценки медикаментозного анамнеза пациента следует просить предоставить список принимаемых препаратов в письменном виде с указанием их доз, частоты и длительности использования.*

2.1.2 Болезнь Альцгеймера

На этапе сбора жалоб и анамнестических сведений на БА указывает постепенно прогрессирующие нарушения памяти в сочетании с другими КР и ННПР, наблюдающееся более 6 месяцев.

Опрос позволяет выявить симптомы, типичные для БА:

- *амнестический синдром: снижение памяти на текущие события (которые произошли вчера, неделю или несколько недель назад) при относительной сохранности воспоминаний на отдалённые события;*
- *афатические нарушения: трудности в подборе слов, жалобы на забывание названий предметов (аномия);*
- *зрительно-пространственные нарушения, нарушение топографической ориентировки (сперва в незнакомой, а затем и в знакомой местности);*
- *акалькулия, аграфия (трудности в счете, письме);*
- *психотические нарушения: обвинения родственников или других людей в том, что они хотят навредить пациенту или обидеть его (бред ущерба);*
- *поведенческие расстройства: агрессивность, бесцельная двигательная активность, бродяжничество, дневная сонливость и психомоторное возбуждение ночью и др.*

Кроме того, в пользу наличия БА у пациента может говорить положительный семейный анамнез.

- Для оценки наследственной предрасположенности рекомендуется уточнить у пациента и/или членов семьи наличие прогрессирующих нарушений памяти у кого-либо из родственников первой и второй линии родства [108].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: для наследственных (связанных с перечисленными ранее генными мутациями) форм БА чаще характерно раннее начало заболевания (до 65 лет). Генетически обусловленные формы имеют более агрессивное течение и чаще отличаются атипичной клинической картиной, что может быть причиной позднего установления правильного диагноза и сопряжено с более выраженными психосоциальными проблемами [109].

2.1.3 Сосудистые когнитивные расстройства

При опросе пациента с подозрением на СКР (СоД) особое внимание уделяется характеристикам динамики когнитивного снижения, которые будут разниться в зависимости от типа СКР. Так для постинсультных КР, как правило, характерно острое начало, в большинстве случаев связанное по времени с ОНМК, с последующим стационарным течением, хотя не исключена как положительная, так и отрицательная динамика. Для «подкорковых» СКР (в рамках «болезни малых сосудов», ДЭ) характерно флюктуирующее течение с эпизодами ухудшения или улучшения состояния, не исключено формирование плато различной продолжительности.

- При сборе анамнестических сведений пациентов с предполагаемым СКР рекомендуется уделить особое внимание сопутствующим признакам ЦВЗ, сосудистым факторам риска и информации, свидетельствующей о возможных эпизодах ОНМК [110,111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: важнейшими факторами риска СКР, включая СоД, являются сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, ожирение, гиподинамия, депрессия. Информация может быть получена как из медицинской документации, так и из беседы с пациентом и информантами. На возможные эпизоды ОНМК, даже в отсутствии диагностированных ранее инсультов, могут указывать острое возникновение некогнитивных неврологических симптомов с возможным их последующим регрессом. Для постинсультных СКР характерно появление когнитивных нарушений не позднее 6 месяцев от развития ОНМК. Для оценки связи между усугублением КР после развития инсульта целесообразно использовать опросники, например, Опросник информантов о когнитивном снижении у пожилых (IQCODE (Приложение Г20), см. раздел 2.5.3).

2.1.4 Смешанная деменция

Характер жалоб и анамнеза у пациентов с подозрением на СмД может отражать особенности, характерные как для БА (раздел 2.1.2), так и для различных типов СКР (раздел 2.1.3). В целом сбор анамнестических сведений проводится в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе 2.1.1.

2.1.5 Лобно-височная деменция

У пациентов с повЛВД сбор анамнеза и жалоб может быть затруднен ввиду трудностей осознания ими собственного заболевания и частого отрицания каких-либо нарушений, поэтому важнейшую роль здесь играет беседа с информантами. При общении с пациентом следует обращать внимание на его поведение: импульсивность и отвлекаемость, инертность и пассивность, расторможенность, например, собирание предметов со стола, отсутствие дистанции или социально неадекватное поведение по отношению к врачу. При доминировании в клинической картине речевых нарушений пациент более критичен к своему дефекту, однако может предъявлять жалобы на нарушение памяти, подразумевая «забывчивость на слова», что также требует активного расспроса со стороны врача. В случае наличия речевых нарушений сбор жалоб и анамнеза составляет часть нейропсихологической диагностики, поэтому беседу надо максимально структурировать, направлять пациента на развернутые ответы с оценкой различных аспектов речи: понимания вопросов, скорости и модуляции речи, наличия парафазий, пауз и запинок, аграмматизмов и т.д.

- Для получения объективной информации о состоянии пациента с подозрением на лобно-височную деменцию рекомендуется проводить расспрос родственников или других информантов об имеющихся у пациента нарушениях поведения и/или эмоциональных реакций [112–116].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: далее перечислены вопросы, позволяющие заподозрить наличие поведенческих нарушений: «Делал ли пациент за последнее время что-то «неподходящее» ситуации, что смутило или вызвало недоумение окружающих? Изменилось ли его отношение к окружающим, стал ли он менее отзывчивым, инертным, мало интересоваться близкими людьми? Изменились ли его пищевые привычки, например, стал употреблять больше пищи, или есть преимущественно сладкое, или установил какой-то особый график приема еды? Стал ли пациент больше следить за временем (постоянно смотреть на часы, считать минуты)? Появилась ли у него сексуальная расторможенность? Не изменилось ли у него чувство юмора? Не стал ли он «навязчиво» религиозным или суеверным? Не появилась ли склонность к собирательству и коллекционированию?»

- Для оценки наследственной предрасположенности при подозрении на лобно-височную деменцию рекомендуется уточнить у пациента и/или членов семьи наличие прогрессирующих нарушений поведения (ЛВД), речи (ППА) или быстро прогрессирующих двигательных нарушений у кого-либо из родственников (БАС) первой и второй линии родства [117–121].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: из всех форм нейродегенеративных деменций ЛВД имеет наиболее четкую генетическую детерминированность, у 30–50% пациентов удается выявить отягощенный семейный анамнез по данной патологии. Однако аутосомно-доминантное наследование отмечается только у 10% пациентов. В связи с тем, что генетически детерминированные варианты ЛВД часто сочетаются с другими неврологическими синдромами (БДН, ПНП, КБС), при сборе жалоб и анамнеза следует уточнять сведения не только касающиеся нарушения поведения или речи, но и двигательных нарушений, являющихся фенотипическим вариантом этой же формы деменции.

- У пациентов с подозрением на нарушение речи для их качественной оценки рекомендуется выстраивать разговор в форме диалога, где возможны развернутые ответы на вопросы [122–125].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: беседа с пациентом является неотъемлемой частью оценки речевой функции во всех валидизированных шкалах и опросниках. Беседа с пациентом может стать частью сбора анамнеза, но выбор предмета для обсуждения должен подразумевать возможность развернутых ответов с использованием сложных грамматических конструкций. Наиболее часто используемый вариант – диалог о работе пациента: «Где Вы работаете/работали? Чем Вы занимаетесь? Что входит в круг Ваших обязанностей? Где Вы работали до этого и почему ушли (если применимо)? Где находится эта работа?» В процессе диалога оценивается понимание, количество используемых слов (не только основных, но и определяющих (прилагательные, наречия), правильность построения предложений, количество фонетических

и фонематических парафазий (замена слов, близких по звучанию и/или произношению), количество пауз, нарушение произношения, замедленность темпа речи.

2.1.6 Деменция с тельцами Леви

Сбор жалоб и анамнеза должен быть активным и направленным на выявление основных признаков заболевания – когнитивных нарушений, паркинсонизма, вегетативной недостаточности, синдрома расстройства поведения в фазе сна с БДГ, психотических симптомов. Как правило, эти проявления заболевания появляются исподволь и постепенно, но неуклонно прогрессируют, что указывает на нейродегенеративную природу заболевания.

- Пациентам с подозрением на ДТЛ рекомендуется задавать вопросы, направленные на активное выявление когнитивных нарушений: снижение памяти, рассеянность, невнимательность, колебания внимания и активности в течение дня, сложности ориентировки во внешней среде [89,126,127].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: на ранних стадиях ДТЛ ведущими симптомами являются нарушения внимания и зрительно-пространственных функций, при этом память остается относительно сохранной. По этой причине пациенты с ДТЛ в дебюте заболевания могут не предъявлять никаких «когнитивных» жалоб и попадают в поле зрения неврологов в связи с появлением симптомов паркинсонизма. Таким образом, всем пациентам с симптомами паркинсонизма рекомендуется активно задавать вопросы, направленные на выявление когнитивных расстройств, прежде всего зрительно-пространственных нарушений.

- Пациентам с подозрением на ДТЛ рекомендуется задавать вопросы, направленные на выявление синдрома расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз [88,93,94,128–131].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: нарушения сна и бодрствования могут проявляться у больных ДТЛ задолго до появления других симптомов заболевания. Это в первую очередь относится к синдрому расстройств поведения в фазе сна с БДГ, при котором из-за недостаточного развития мышечной гипотонии может отмечаться различной степени выраженности психомоторное возбуждение, вокализация, сопровождающие сновидение. Расстройство поведения в фазу сна с БДГ может опережать возникновение других проявлений болезни на несколько десятков лет.

- Пациентам с подозрением на ДТЛ рекомендуется задавать вопросы, направленные на выявление психотических нарушений, прежде всего экстракампильных, зрительных галлюцинаций, а также бредовой симптоматики [35,36,88,92,94].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: психотические нарушения при ДТЛ являются одним из наиболее частых проявлений заболевания на различных его стадиях. По данным различных авторов они возникают с частотой от 47 до 93%. Зрительные галлюцинации, считающиеся наиболее характерным вариантом психотических нарушений при ДТЛ, представляют собой, как правило, цветные или черно-белые изображения знакомых и незнакомых людей, животных, неодушевленных предметов и растений. Развиваются, как правило, при сохранности критики, когда больные способны отличить реальный предмет от воображаемого. Однако иногда галлюцинации носят угрожающий характер и могут существенно влиять на поведение больного. Спектр психотических нарушений при ДТЛ включает, наряду со зрительными галлюцинациями, так называемые «экстракампильные» феномены (ощущения присутствия постороннего или ощущения прохождения кого-либо мимо), галлюцинации иных модальностей (слуховые, тактильные, соматические), иллюзии, бредовые синдромы (часто связанные по содержанию с галлюцинациями), синдромы нарушения идентификации (например, синдром Капгра и др.), делирий.

Раннее выявление психотических нарушений имеет важное практическое значение, так как позволяет правильно спланировать лечение и избежать их быстрой эскалации от более простых и относительно легко купирующихся к сложным, резистентным к терапии.

2.2 Физикальное обследование

2.2.1 Общие положения по физикальному и неврологическому обследованию лиц с когнитивными расстройствами

Целью физикального обследования является обнаружение клинических признаков соматических заболеваний и медицинских состояний, способных привести к формированию или усугублению тяжести когнитивных нарушений, к которым относятся: гипотиреоз, сахарный диабет, дефицит витамина B12, фолиевой кислоты, нейроинфекции (сифилис, ВИЧ и др.), онкологические заболевания, декомпенсация соматических заболеваний (почечная, печёночная недостаточность и др.). Также физикальное обследование позволяет уточнить наличие возможных факторов риска развития деменции (например, артериальной гипертензии).

Неврологический осмотр позволяет выявить симптомы, свидетельствующие о структурном поражении головного мозга, что является обязательной составляющей верификации нозологической принадлежности КР.

- Всем пациентам с КР рекомендуется проводить полное физикальное обследование с целью исключения соматической патологии, потенциально способствующей усугублению состояния пациента или даже развитию когнитивных нарушений [132–137].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Оценку коморбидных заболеваний необходимо проводить как при первичной постановке диагноза, так и при развитии эпизодов ухудшения когнитивных нарушений или появлении симптомов ННПР. У лиц пожилого и старческого возраста коморбидные заболевания встречаются крайне часто и могут быть причиной быстрого ухудшения когнитивного и функционального статуса пациента, в том числе с развитием делирия. К частым сопутствующим или провоцирующим КР заболеваниям и медицинским состояниям относятся: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, нарушение функции щитовидной железы, инфекции, полипрагмазия с присоединением нежелательных эффектов и межлекарственных взаимодействий, падения, недержание мочи и нарушения питания. Важным фактором риска КР в целом и деменции в частности является старческая астения, что требует ее прицельного выявления и оценки степени тяжести (см. Клинические рекомендации Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Старческая астения», 2018 г.[1]).

- Всем пациентам с КР рекомендуется тщательный неврологический осмотр с целью уточнения нозологической принадлежности КР [137–139].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: в зависимости от заболевания, лежащего в основе КР, представленность сопутствующей неврологической симптоматики может быть различной. Например, у пациентов с ранними стадиями БА неврологический дефицит может отсутствовать, в то время как у пациентов с различными ЦВЗ и СКР может отмечаться полиморфная сопутствующая неврологическая симптоматика. Особенное значение при осмотре пациентов с КР имеют правильная оценка тонуса мышц, признаков пирамидных и экстрапирамидных нарушений, ходьбы и поддержания равновесия, тазовой дисфункции (недержание мочи, запоры).

2.2.2 Болезнь Альцгеймера

Физикальное обследование при БА проводится по стандартной схеме и необходимо, в первую очередь, для исключения сопутствующей соматической патологии и очаговой неврологической симптоматики, нехарактерной для БА (см. раздел 2.2.1).

2.2.3 Сосудистые когнитивные расстройства

В соответствии с общими положениями клинической диагностики КР (см. раздел 2.2.1) у пациентов с предполагаемым сопутствующим ЦВЗ требуется детальное исследование неврологического статуса, позволяющее выявить очаговую неврологическую симптоматику, различающуюся в зависимости от типа ЦВЗ и СКР (см. раздел 1.6.2 «Клиническая картина сосудистых когнитивных расстройств»). При этом при осмотре пациентов должное внимание нужно уделить пальпации и аускультации магистральных артерий головы.

2.2.4 Смешанная деменция

Общие рекомендации по оценке соматического и неврологического статуса изложены в разделе 2.2.1. Особое внимание при проведении физикального обследования уделяется оценке функции сердечно-сосудистой системы, а также признакам как хронических, так и острых ЦВЗ (см. раздел 2.2.3).

2.2.5 Лобно-височная деменция

Неврологический осмотр у пациентов с ЛВД может не выявлять никаких отклонений. Помимо КР и ННПР наиболее частым дополнительным расстройством является синдром паркинсонизма. При генетически детерминированных формах с выявленными мутациями по мере прогрессирования заболевания паркинсонизм встречается у 79,8% пациентов, причем еще у 12,2% отмечается фенотип ПНП, а у 10,7% КБС. При спорадических формах частота паркинсонизма составляет 38,7%, преимущественно при повЛВД и агрППА. ЛВД может сочетаться с БДН, особенно при наличии мутации в гене C9arf72.

- Рекомендуется тщательное исследование мышечного тонуса, проведение проб на гипокинезию, проб с провокацией тремора и пробы на постуральную неустойчивость всем пациентам с ЛВД для своевременной диагностики синдрома паркинсонизма [140–142].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: в единственном систематизированном обзоре по распространенности паркинсонизма при ЛВД рассмотрены 3 наиболее частые мутации (C9orf72, MAPT, PGRN), поэтому нельзя расценивать приведенные цифры по частоте встречаемости паркинсонизма как абсолютно достоверные. Систематизированных обзоров по спорадическим формам ЛВД не обнаружено. Однако, учитывая простоту проб и высокую встречаемость сопутствующих экстрапирамидных расстройств, эти пробы могут быть рекомендованы и как диагностический маркер, и как один из факторов, который может влиять на дальнейшее ведение пациента.

- У всех пациентов с подозрением на поведенческую форму ЛВД для исключения патологии центрального и периферического мотонейронов рекомендуется клиническая оценка их функции [120,143–145].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: приблизительно у 15% пациентов с повЛВД отмечается сопутствующая БДН. Определение состояния периферического мотонейрона должно заключаться в выявлении/исключении гипотрофии мышц, фасцикуляций, оценке их силы, активности глубоких рефлексов, проверке патологических стопных и кистевых рефлексов, рефлексов орального автоматизма.

2.2.6 Деменция с тельцами Леви

Неврологический осмотр у пациентов с ДТЛ необходим для выявления паркинсонизма, ортостатической гипотензии, постуральной неустойчивости, нарушений ходьбы.

- Для своевременной диагностики паркинсонизма всем пациентам с ДТЛ рекомендуется исследование мышечного тонуса, проведение проб на гипокинезию, проб с провокацией тремора и проб на постуральную неустойчивость [37,88,94,146].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: спонтанные (не связанные с применением нейролептиков (антипсихотиков) или перенесенным инсультом) паркинсонические знаки выявляются у 80–85% пациентов с ДТЛ и являются одним из ключевых признаков заболевания. Чаще двигательные нарушения при ДТЛ развиваются позднее когнитивных. Однако почти у трети пациентов заболевание дебютирует с паркинсонизма, к которому позднее (в течение года) присоединяются выраженные КР. ДТЛ может полностью повторять двигательный фенотип БП, однако при ДТЛ реже встречается тремор покоя, более характерна симметричность симптоматики при большей выраженности ригидности и выраженные аксиальные нарушения (туловищная брадикинезия, постуральная неустойчивость с частыми падениями, нарушения ходьбы с

застываниями, дисфония или дизартрия), характерна менее отчетливая реакция на терапию препаратами на основе леводопы.

- Для выявления ортостатической гипотензии всем пациентам с ДТЛ рекомендуется проведение ортостатической пробы [94,147–151].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: раннее развитие вегетативной дисфункции – одно из наиболее характерных проявлений ДТЛ, связанное с поражением стволовых и спинальных вегетативных структур, периферических отделов вегетативной нервной системы. Наиболее часто встречается ортостатическая гипотензия, развитие которой ассоциировано с ухудшением качества жизни и увеличением риска падений. Критерием диагноза ортостатической гипотензии является снижение уровня систолического артериального давления более чем на 20 мм рт.ст и диастолического давления более чем на 10 мм рт.ст спустя 3 минуты после вставания из горизонтального положения.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Общие положения по лабораторному обследованию лиц с когнитивными расстройствами

- Всем пациентам с КР для исключения сопутствующих состояний, усугубляющих тяжесть когнитивных нарушений, рекомендуется выполнение общих анализов мочи и крови, общетерапевтического биохимического анализа крови (с оценкой концентрации глюкозы, общего белка, общего билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины, уровней натрия, калия, кальция) [134,136,137,152–161].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: рутинные анализы мочи и крови позволяют исключить ряд состояний, которые могут быть как самостоятельной причиной КР, так и способствовать их усугублению, в том числе за счет развития делирия. Среди них анемия различного генеза, гемобластозы, инфекционные заболевания, почечная и печеночная недостаточность (с возможным развитием уремической или печеночной энцефалопатии), электролитные нарушения, в том числе связанные с приемом лекарственных препаратов, в частности гипонатриемия.

- У всех пациентов с КР рекомендуется исследование уровня гликированного гемоглобина для выявления ранних форм нарушения сахарного обмена [162–164].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: сахарный диабет относится к хорошо известным факторам риска различных типов КР, включая БА и СКР. Консенсусное мнение ведущих мировых экспертов сводится к необходимости оценки уровня глюкозы крови натощак у всех пациентов с КР. При этом все больше клинических данных когортных исследований свидетельствуют о целесообразности диагностики нарушений углеводного обмена на более ранних стадиях, когда уровень глюкозы натощак может еще оставаться нормальным. Таким образом, целесообразно исследовать у пациентов не только уровень глюкозы, но и концентрацию гликированного гемоглобина крови.

- Для исключения потенциально курабельных состояний у всех пациентов с КР рекомендуется определение тиреоидного профиля с исследованием уровней свободного тироксина и тиреотропного гормона в сыворотке крови [165–168].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: хорошо известно, что клинически значимое нарушение функции щитовидной железы в виде как гипо-, так и гипертиреоза ассоциировано с нарушением когнитивных функций. Поэтому, у всех пациентов с КР, особенно при наличии клинических проявлений, указывающих на тиреоидную дисфункцию, требуется исследование гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т4 свободного). Однако в нескольких мета-анализах с оценкой взаимосвязи между субклинической выраженностью патологии щитовидной железы и КР было показано, что у лиц старше 75 лет субклинический гипотиреоз, в отличие от субклинического гипертиреоза, не

всегда ассоциирован с повышенным риском прогрессирования когнитивных нарушений, что может объясняться возрастными изменениями функции щитовидной железы.

- Для исключения потенциально курабельных состояний у всех пациентов с КР рекомендуется определение уровня витамина B12 и фолиевой кислоты [169–172].

Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: снижение концентрации витамина B12 менее 250 пмоль/л ассоциировано с риском развития БА, СоД и БП. Концентрации менее 150 пмоль/л непосредственно связаны с развитием когнитивных нарушений. Поскольку дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты часто обнаруживается у лиц старшего возраста, исследование концентрации указанных витаминов в крови следует выполнять у всех пациентов с КР пожилого и старческого возраста.

- Для исключения потенциально курабельных состояний у всех пациентов с быстрым прогрессированием КР рекомендуется проведение:
  - серологического скрининга крови и ликвора на нейроинфекции (с определением суммарных антител к возбудителям иксодовых клещей Borrelia burgdorferi sensu lato, к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2, к бледной трепонемев крови и спинномозговой жидкости) [173–177] **(уровень убедительности рекомендаций – C, уровень достоверности доказательств – 4)**;
  - серологического скрининга ликвора на паранеопластические и аутоиммунные энцефалиты [178–180] **(уровень убедительности рекомендаций – C, уровень достоверности доказательств – 4).**

Комментарий: учитывая потенциальную курабельность инфекционных и аутоиммунных процессов, способных вызывать поведенческие и когнитивные нарушения, при быстром прогрессировании симптоматики, появлении «плюс-симптомов» (эписиндрома, нетипичных двигательных расстройств, похудения, изменения стандартных лабораторных показателей), рекомендуется анализ крови на RW, ВИЧ, боррелиоз. При торпидном прогрессировании проводится спинномозговая пункция со скринингом на вирусные, бактериальные, паранеопластические и идиопатические аутоиммунные энцефалиты.

- Всем пациентам с КР рекомендуется определение концентрации гомоцистеина в крови для исключения гипергомоцистеинемии [181–184, 617].

Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: Гомоцистеин является важным фактором риска КР, поэтому скрининг концентрации гомоцистеина оправдан, с учетом его предполагаемой важной роли в формировании когнитивной дисфункции и низкой стоимости, а также простоты терапии гипергомоцистеинемии.

2.3.2 Болезнь Альцгеймера

Различные лабораторные методы исследования у пациентов с подозрением на БА скорее помогают исключить другие причины деменций, чем установить диагноз (см. раздел 2.3.1). В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации неврологических сообществ (EFNS) [185] у пациентов с БА необходимо выполнение клинического анализа крови, оценки функции печени и почек, исследования концентрации витамина B12, фолиевой кислоты, тиреотропного гормона, кальция, глюкозы. Серологическое исследование на сифилис, боррелиоз и ВИЧ должны проводиться в случае высокого риска или при наличии соответствующих клинических признаков.

При семейных формах болезни, развитии характерных для БА проявлений до 65 лет, атипичном течении БА возможно проведение цитогенетического исследования на наиболее типичные мутации.

- Для диагностики наследственных форм БА у пациентов с положительным семейным анамнезом деменции или при раннем начале заболевания рекомендуется, при возможности, цитогенетическое исследование на наличие мутаций в генах APP, PSEN1, PSEN2 [186,187].

Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).

- Не рекомендуется изолированное определение АПОЕ4 генотипа в качестве генетического фактора риска у пациентов с подозрением на БА в связи с низкой предиктивной значимостью и недостаточной диагностической избирательностью [188].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: патологические мутации в генах PSEN1, PSEN2 и APP выявляются в 18–50% случаев БА с ранним началом с аутосомно-доминантным типом наследования. Для мутаций в генах PSEN1 и APP характерна полная пенетрантность, что означает неизбежное развитие заболевания у носителя гена (для гена PSEN2 пенетрантность составляет только 95%) [189]. Аллель ε4 аполипопротеина Е чаще ассоциирован с предрасположенностью к БА с поздним началом. Однако одного носительства АПОЕ4 недостаточно для диагностики БА, поскольку данный генетический дефект связан с повышенным риском развития и других деменций.

Значительный прогресс в прижизненной диагностике БА был связан с открытием ликворных маркеров данного заболевания. Было показано, что для нейродегенерации альцгеймеровского типа характерно изменение концентрации бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ. Типичный паттерн при БА характеризуется снижением фракции Аβ-42 и увеличением уровней общего и фосфорилированного тау-протеина, причем наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает анализ коэффициента нейродегенерации, соответствующего отношению концентрации тау-протеина к уровню Аβ-42. Типичные для БА изменения ЦСЖ (сперва изменение концентрации Аβ-42, а затем – тау-белков) возникают уже на доклинической стадии, то есть за несколько лет до появления симптомов КР. Для наиболее достоверного выявления риска развития БА целесообразнее использовать комбинацию исследований количества тау-протеина, Аβ-42, β-секретазы (BACE1) и отношения гиперфосфорилированной формы τ-протеина по серину в 181-м положении к общему количеству τ-протеина.

Однако, учитывая высокую стоимость, отсутствие единой референсной базы для разных тест-систем, сложности, связанные с процедурой забора биоматериала для анализа – при типичном течении БА, особенно при сенильном ее варианте, рутинное использование ликворных маркеров не может быть рекомендовано, что находит отражение в большинстве мировых клинических рекомендаций [97,185,190–192].

- Не рекомендуется рутинное исследование аномальных белков в спинномозговой жидкости с определением содержания бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина у всех пациентов с подозрением на БА [193,194].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

- Рекомендуется исследование аномальных белков (бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина) в спинномозговой жидкости у пациентов с ранним началом или атипичным течением БА с дифференциально–диагностической целью [190,193,195,196].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1.

Комментарий: анализ концентрации в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) перечисленных маркеров проводится для подтверждения нейродегенерации альцгеймеровского типа. При БА выявляется снижение более чем на 50% уровня β-амилоидного белка 1-42 за счет увеличения его преципитации в бляшках и повышение в 2–3 раза уровня тау-протеина, что отражает процессы распада нейронов. При определении необходимости исследования маркеров нейродегенерации в ЦСЖ следует учитывать наличие возможности проведения исследования, финансовый фактор, а также методические сложности, связанные с процедурой забора ЦСЖ.

2.3.3 Сосудистые когнитивные расстройства

Основные рекомендации по лабораторно-диагностическому обследованию приведены в разделе 2.1.3. Дополнительно при диагностике СКР внимание уделяется изменению концентрации холестерина крови и его фракций, а также свертывающей системы крови. Несмотря на активную разработку специфических биомаркеров СКР имеющихся данных по их использованию в лабораторной диагностике СКР не достаточно для того, чтобы рекомендовать их в рутинной клинической практике [197].

- Пациентам с ЦВЗ и предполагаемым СКР для выявления дизлипидемии рекомендуется биохимический анализ крови по оценке нарушений липидного обмена (с исследованием уровней холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, коэффициента атерогенности) [198,199].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: мета-анализ исследований ассоциации между величиной общего холестерина крови и его фракций в позднем периоде жизни и прогрессированием когнитивных нарушений и СоД не показали определенной взаимосвязи [199], однако гиперхолестеринемия является общеизвестным сосудистым фактором риска и напрямую связана с риском ЦВЗ. Таким образом, данная рекомендация носит условный характер и должна рассматриваться в клиническом контексте конкретного пациента [200].

- Пациентам с СКР вследствие перенесенного ишемического инсульта рекомендуется рассмотреть необходимость ориентировочного исследования системы гемостаза (с оценкой уровней фибриногена, протромбинового времени, протромбина по Квику, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени) для исключения возможной коагулопатии [201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарии: данные проспективных исследований указывают на то, что у лиц, перенесших инсульт или имеющих высокий риск инсульта, оправдано исследование таких показателей как С-реактивный белок, гомоцистеин, антитела к фосфолипидам в крови и липопротеин(а). Рутинное обследование пациентов на другие показатели тромбофилии, включая молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), исследование концентрации протромбина G20210A, протеина С, протеина S и определение активности антитромбина III в крови не рекомендовано, за исключением случаев инсульта в педиатрической популяции и у лиц молодого возраста, а также при развитии церебральных венозных тромбозов. Кроме того, контроль показателей свертываемости крови может потребоваться у части пациентов с СКР, получающих антикоагулянтную терапию с применением варфарина** (контроль МНО).*

2.3.4 Смешанная деменция

Лабораторные исследования у пациентов с предполагаемым смешанным генезом КР включают как оценку факторов, предрасполагающих к ЦВЗ (см. разделы 2.3.1, 2.3.3) и других факторов риска КР, так и ликворных маркеров нейродегенерации, наиболее точно позволяющих предположить наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа (см. раздел 2.3.2).

- У пациентов с предполагаемым смешанным генезом КР в виде сочетания ЦВЗ и БА для подтверждения наличия сопутствующего нейродегенеративного процесса рекомендуется выполнение исследования аномальных белков (бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина) в спинномозговой жидкости [197,202,203].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: соответствующий анализ проводится для подтверждения нейродегенерации альцгеймеровского типа. У пациентов со смешанной деменцией выявляются схожие с БА изменения в ликворе – снижение уровня амилоидного белка (Аβ-42) и повышение уровня тау-белка. Соотношение содержания тау-протеина к Аβ-42 (тау/Аβ-42), которое можно обозначить как коэффициент нейродегенерации [204], оказывается значительно повышенным. Увеличение этого соотношения выше 3 с высокой достоверностью свидетельствует о сочетании цереброваскулярного повреждения и нейродегенерации, характерного для смешанной деменции. Например, в исследовании больных с постинсультными КР различной степени тяжести [203] было показано наличие выраженной корреляции между наличием «альцгеймеровского» профиля маркеров в ЦСЖ и типичными признаками БА по данным МРТ головного мозга (атрофия гиппокампа) и нейропсихологическими характеристиками пациентов (типичные для БА амнестические и апракто-агностические изменения).

2.3.5 Лобно-височная деменция

Лабораторная диагностика у пациентов с ЛВД может быть направлена на исключение ненейродегенеративной природы поведенческих и речевых расстройств (метаболических нарушений (гипотиреоза, дефицита витамина B12, фолиевой кислоты), нейроинфекций (ВИЧ, сифилиса, гепатитов, боррелиоза), аутоиммунных заболеваний (аутоиммунных энцефалопатий), болезней накопления. Другим направлением лабораторных исследований может быть выявление биомаркеров в крови и ликворе, позволяющее подтвердить патогенетические причины развития ЛВД (уровень тау-протеина, воспалительных цитокинов, амилоида и т.д.), однако подобные исследования не могут быть рекомендованы для рутинного использования.

- Не рекомендуется рутинное определение биомаркеров в ликворе у пациентов с подозрением на ЛВД в виду низкой чувствительности и специфичности для ЛВД [205–210].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

2.3.6 Деменция с тельцами Леви

Лабораторная диагностика у пациентов с ДТЛ проводится в соответствии с общими принципами (см. раздел 2.3.1). Несмотря на нейродегенеративный характер заболевания исследования биомаркеров ЦСЖ и крови показали их низкую чувствительность и специфичность в отношении ДТЛ.

- Не рекомендуется определение биомаркеров в крови и ликворе в виду низкой чувствительности и специфичности для ДТЛ [94,190,209,211].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1 Общие положения по инструментальной диагностике когнитивных расстройств

Современная диагностика когнитивных нарушений должна включать применение методов нейровизуализации. Обязательным является использование методов структурной нейровизуализации (КТ, МРТ головного мозга), которые применяются для решения двух основных задач:

1) выявление потенциально курабельных заболеваний, способных привести к развитию когнитивных нарушений, таких как нормотензивная гидроцефалия, хроническая субдуральная гематома, опухоль головного мозга, артериовенозная мальформация;

2) установление локализации и выраженности патологических изменений мозговой ткани.

Дополнительными диагностическими возможностями обладают методы функциональной нейровизуализации: функциональная МРТ (фМРТ), позитронно–эмиссионная томография (ПЭТ) с фтор^{18}–дезоксиглюкозой (ФДГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Однако с учетом высокой стоимости данные исследования не рекомендованы для рутинного обследования пациентов с КР. Основными показаниями к проведению функциональной нейровизуализации являются:

- *диагностика ранних форм КР;*
- *выявление лиц с высоким риском развития деменции;*
- *проведение дифференциального диагноза между различными типами деменций;*
- *быстрое прогрессирование деменции;*
- *подтверждение органической природы заболевания в отсутствие изменений при структурной нейровизуализации;*
- *прогнозирование течения заболевания;*
- *оценка эффективности проводимой терапии.*

Электроэнцефалография (ЭЭГ) не имеет самостоятельного значения в рутинной диагностике хронически протекающих КР и может быть использована при остром или подостром развитии когнитивного дефицита.

- Всем пациентам с КР рекомендуется нейровизуализационное обследование с применением структурных методов КТ или МРТ головного мозга для исключения курабельных причин, а также с целью проведения дифференциального диагноза [212,213,214].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

*Комментарий: МРТ головного мозга обладает более высокой по сравнению с КТ чувствительностью и диагностической точностью. Однако в отдельных случаях применение КТ оправдывается более низкой стоимостью исследования, меньшим временем, затрачиваемым на проведение исследования, что делает КТ диагностическим методом выбора у пациентов с низким комплаенсом (например, при наличии психомоторного возбуждения, агрессии). Кроме того, выполнение КТ головного мозга возможно у пациентов с абсолютными противопоказаниями к проведению МРТ (наличие металлических имплантов или инородных тел, обладающих ферромагнитными свойствами, искусственных водителей ритма, электродов). Несмотря на относительно небольшую долю случаев полностью обратимых КР, проведение нейровизуализации оказывается критически важным, поскольку надежные клинические критерии, позволяющие выбрать пациентов, у которых выполнение нейровизуализации было бы предпочтительно, отсутствуют [*213*].*

- Пациентам с КР при наличии возможных пароксизмальных нарушений, а также при быстром прогрессировании когнитивного дефицита рекомендуется выполнение ЭЭГ для диагностики/исключения эпилептического синдрома, аутоиммунного энцефалита, дисметаболической энцефалопатии, болезни Крейцфельдта-Якоба [215,216].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: несмотря на отсутствие специфических изменений ЭЭГ при КР, данный вид обследования может быть показан для исключения эпилептической активности, а также ряда токсико-дисметаболических расстройств. Кроме того, ЭЭГ может быть рекомендована при подозрении на болезнь Крейтцфельдта-Якоба, поскольку данное заболевание сопровождается характерными электроэнцефалографическими изменениями. Потенциал ЭЭГ исследуется с точки зрения дифференциальной диагностики основных нозологических вариантов КР [217], однако в настоящий момент убедительных данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать этот метод при рутинном обследовании всех пациентов с КР.

2.4.2 Болезнь Альцгеймера

Для диагностики БА обязательным является проведение структурной нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга). Они применяются для исключения потенциально курабельных причин КР (нормотензивной гидроцефалии, субдуральной гематомы, объёмных образований головного мозга и др., см. раздел 2.4.1), а также для установления локализации и характера атрофических изменений.

Нейродегенерация альцгеймеровского типа характеризуется МР–признаками церебральной атрофии в виде расширения желудочковой системы и субарахноидальных пространств. Выраженность общей корковой атрофии имеет ограниченное диагностическое значение, более специфичным является преобладание атрофических изменений медиальных отделов височной доли (особенно гиппокампа). У более молодых пациентов (при пресенильной БА) атрофия может быть более выраженной в области теменных отделов головного мозга.

- При анализе данных структурной МРТ головного мозга у пациентов с подозрением на БА рекомендуется оценка атрофических изменений области гиппокампа и других структур медиальных отделов височных долей [218–221].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: в многочисленных исследованиях структурных методов нейровизуализации было показано, что атрофические изменения сопутствуют не только нейродегенеративным заболеваниям, но и естественному («нормальному») старению. Однако, существует ряд ключевых зон, атрофия которых может считаться маркером для определенных нейродегенераций. Так при БА атрофия зоны гиппокампа с высокой чувствительностью и специфичностью (более 80%) позволяет дифференцировать БА от естественных возрастных

изменений. В рутинной практике для оценки выраженности атрофических изменений гиппокампа может быть рекомендована шкала Шелтенса [222,223] (см. Приложение Г28), которая позволяет оценить степень атрофии путем зрительного сличения имеющихся снимков со стандартными изображениями.

- Не рекомендуется применение радиоизотопных нейровизуализационных методов (ПЭТ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) для подтверждения БА при рутинном обследовании пациентов с КР [224–227].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: Несмотря на все преимущества, применение радиоизотопных методов нейровизуализации сопряжено с рядом ограничений, включая технологические сложности проведения исследований и высокую стоимость, что в виду отсутствия методов, способных коренным образом повлиять на течение БА, исключает их рутинное применение [224-229].

- Применение ПЭТ с ФДГ для оценки снижения потребления глюкозы областями мозга, отвечающими за КР (гиппокамп, височная, лобная, теменная и затылочная область), у пациентов с подозрением на БА рекомендуется в сложных диагностических случаях, с учетом доступности и финансовой составляющей [228,230].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^{1}Н-МРС) не рекомендуется для рутинного исследования пациентов с подозрением на БА [231].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Для БА характерно снижение уровней холина, N-ацетиласпартата, глутамина/глутамата, повышение уровней миоинозитола и лактата в теменной и височной долях, в заднем отделе поясной извилины; снижение концентрации холина, отношения N-ацетиласпартат/креатин в проекции гиппокампов. Указанные изменения могут выявляться путем ^{1}Н-МРС уже на ранних стадиях БА. Несмотря на совершенствование техник ^{1}Н-МРС, ее внедрению в рутинную диагностику пациентов с предполагаемой БА препятствуют отсутствие стандартизации различных методик и нормативной базы, а также недостаточное понимание патологических процессов, лежащих в основе изменений, определяемых при МРС.

2.4.3 Сосудистые когнитивные расстройства

При СКР методы нейровизуализационного обследования играют во многом ключевую роль в постановке диагноза. В соответствии с критериями Sachdev P. и соавт (2014 г.) [232] (см. Приложение А3), отсутствие типичных для разных типов СКР очаговых изменений по данным МРТ или КТ головного мозга исключает диагноз.

Помимо нейровизуализационной диагностики пациентам с СКР может потребоваться проведение и других инструментальных обследований, направленных на выявление болезней сосудов и сердца (нарушений ритма, структурных изменений стенок, клапанного аппарата), лежащих в основе ЦВЗ.

- Рекомендуется выполнение структурной нейровизуализации с использованием МРТ или КТ головного мозга всем пациентам с подозрением на СКР для подтверждения наличия и уточнения тяжести патологических изменений головного мозга, а также соответствия их клинической картине [212,213,232–234].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Изменения, выявляемые при нейровизуализации, являются неоднородными и определяют тот или иной вариант когнитивных нарушений. Изображения КТ и МРТ головного мозга при СКР во многих случаях характеризуются наличием множественных корковых и/или подкорковых ишемических очагов (мультиинфарктная деменция), при этом для развития функциональных расстройств значение имеет как общий объем поврежденного мозгового вещества, так и локализация повреждений. Однако чаще СоД вызывается поражением малых сосудов, классическими радиологическими маркерами которого являются лакунарные

инфаркты в подкорковом белом и сером веществе и гиперинтенсивный сигнал от белого вещества перивентрикулярных и субкортикальных областей («лейкоареоз»), считающийся клинически значимым при распространении не менее чем на 25% белого вещества [235]. С расширением диагностических возможностей современных томографов в качестве дополнительных маркеров патологии малых сосудов стали рассматривать расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина (ПВР), микрокровоизлияния и атрофические изменения [9,236]. Необходимо помнить о том, что само по себе выявление «сосудистых» очагов, не позволяет исключить сопутствующего нейродегенеративного процесса, таким образом, «чистые» СКР могут быть диагностированы, если очаговые нейровизуализационные изменения полностью объясняют имеющуюся у пациента клиническую симптоматику.

- Для исключения возможной сопутствующей патологии сердца у пациентов с СКР рекомендуется выполнение эхокардиографии [241].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Для исключения возможной фибрилляции предсердий как важного фактора когнитивной дисфункции у пациентов с СКР рекомендуется соответствущее дообследование в соответствии по актуальной клинической практикой [238,237,239,240]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: данными многочисленных мета-анализов эпидемиологических и проспективных клинических исследований показана связь между структурной патологией сердца, а также нарушениями сердечного ритма (в основном фибрилляцией предсердий), даже если они являются клинически «бессимптомными», и СКР.

- У всех пациентов с СКР для исключения патологии магистральных артерий головы и шеи рекомендуется их ультразвуковое исследование с выполнением дуплексного сканирования экстракраниальных и интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий [242–245].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: атеросклероз магистральных артерий головы является важным фактором риска ЦВЗ и инсульта. Несмотря на отсутствие согласованных систематических данных по корреляции между степенью атеросклеротических изменений магистральных артерий головы и выраженностью когнитивных нарушений при СКР, в отдельных исследованиях показано, что значительные стенозы по данным дупплексного сканирования сонных артерий сопряжены с высоким риском КР у пожилых.

2.4.4 Смешанная деменция

Инструментальное обследование пациентов с КР смешанного генеза также проводится в соответствии с общими положениями (см. раздел 2.4.1), с дополнительным акцентом на исключение и оценку выраженности патологических изменений сердца и сосудов, как у больных с ЦВЗ и СКР в целом (см. раздел 2.4.3), что необходимо для оценки вклада сосудистого фактора в формирование когнитивного дефицита.

Методы структурной нейровизуализации играют ключевую роль при обследовании пациентов с предполагаемой смешанной деменцией, поскольку позволяют оценить выраженность как очаговых («сосудистых»), так и атрофических изменений, характерных для нейродегенеративных процессов. Дополнительно в ряде случаев при атипичной клинической картине для дифференциального диагноза может потребоваться применение методов функциональной нейровизуализации (см. раздел 2.4.2).

2.4.5 Лобно-височная деменция

- Всем пациентам с подозрением на ЛВД рекомендуется проведение структурной и/или функциональной нейровизуализации для выявления специфического паттерна атрофии/гипометаболизма лобно-височных отделов [246–250].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: При повЛВД выявление диффузной атрофии/гипометаболизма лобных или лобно-височных отделов головного мозга относится к обязательным критериям диагностики и позволяет дифференцировать данное заболевание от иных психиатрических заболеваний. Паттерн атрофии при МРТ головногом мозга позволяет разграничивать различные формы ЛВД между собой и с другими формами нейродегенеративных деменций. Кроме того, нейровизуализационные данные могут помочь в исключении иных причин клинической симптоматики (выявление патологических очаговых изменений или объемных образований и т.д.).

- Пациентам с наличием признаков поражения периферических мотонейронов по данным неврологического осмотра для уточнения выраженности их дисфункции рекомендуется проведение игольчатой ЭМГ (электромиографии) [251–253].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: игольчатая ЭМГ позволяет подтвердить вовлечение мотонейронов не при всех формах БДН. При первичном боковом склерозе (с повреждением преимущественно центрального мотонейрона) специфичные изменения данных ЭМГ отсутствуют.

- Не рекомендуется использовать транскраниальную магнитную стимуляцию (ТКМС) для подтверждения и дифференциальной диагностики ЛВД [254–256].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: согласно выводам единственного систематизированного обзора 2014 года убедительные данные, подтверждающие целесообразность использования ТКМС в диагностике различных вариантов деменций, отсутствуют. Результаты, полученные в исследовании 2017 года на выборке из 175 человек, показали обнадеживающие результаты по возможности использования данного метода с целью дифференцирования различных форм нейродегенеративных заболеваний, однако на данный момент этих данных недостаточно для рекомендации рутинного применения ТКМС с целью диагностики ЛВД.

2.4.6 Деменция с тельцами Леви

- Всем пациентам с подозрением на ДТЛ для дифференциальной диагностики с другими причинами деменции и паркинсонизма рекомендуется проведение структурной нейровизуализации [71,257–261].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: выполнение МРТ головного мозга рекомендовано всем пациентам с ДТЛ, главным образом, для исключения других заболеваний. При МРТ у пациентов с ДТЛ могут обнаруживаться:

1. возрастная норма;

2. диффузная церебральная атрофия (в отсутствие избирательной атрофии медиальных структур височных долей);

3. единичные мелкоочаговые изменения в веществе мозга (в отсутствие очаговых сосудистых изменений в стратегически важных зонах, обусловливающих клиническую картину).

Причиной сосудистых изменений у пациентов с ДТЛ могут быть ортостатическая гипотензия с формированием очагов в «водораздельных зонах» головного мозга; сочетание нейродегенеративного процесса с альцгеймеровскими изменениями. КТ головного мозга рекомендуется пациентам при наличии противопоказаний к проведению МРТ для исключения очагового поражения другой этиологии.

- В сложных клинических случаях с целью дифференциации ДТЛ от нормотензивной гидроцефалии, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции возможно выполнение сцинтиграфии миокарда с радиофармацевтическим препаратом йобенгуан [123I] [94,262,263].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: сцинтиграфия сердца с веществом йобенгуан [123I] позволяет верифицировать вегетативную денервацию сердца, которая является характерным признаком синуклеинопатий. Этот метод обладает чувствительностью 69% и специфичностью 87% в

дифференцировании ДТЛ и БА. Ограничением сцинтиграфии с данным радиофармацевтическим препаратом для рутинного применения в диагностике ДТЛ могут служить сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, сахарный диабет, периферические невропатии) и медикаментозные препараты (например, моноаминов обратного захвата ингибиторы неселективные «трициклические антидепрессанты»), снижающие поглощение йобенгуана [123I], что может быть неправильно расценено как признак симпатической денервации миокарда.

- Для дифференциальной диагностики ДТЛ с болезнью Альцгеймера возможно выполненение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии методом DATSCAN, если иными способами отдифференцировать эти заболевания не удается [264].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: ассиметричное снижение накопления дофаминового лиганда в полосатом теле свидетельствует о дегенерации нигростриарных нейронов, что типично для ДТЛ (даже в отсутствии явных клинических признаков паркинсонизма); метод визуализации транспортеров дофамина обладает чувствительностью 78% и специфичностью 90% для дифференцирования ДТЛ с БА. Однако в международных критериях ДТЛ отмечается, что данная методика не должна использоваться для дифференцирования ДТЛ с лобно-височной деменцией, прогрессирующим надъядерным параличом, кортикобазальным синдромом и множественной системной атрофией, поскольку при этих состояниях также может обнаруживаться снижение захвата транспортеров дофамина в стриатуме.

- В сложных диагностических ситуациях при подозрении на ДТЛ для верификации расстройств поведения в фазе сна с БДГ рекомендуется выполнение полисомнографии [265–268].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: в связи с высокой чувствительностью и специфичностью теста одного вопроса R. Postuma (см. раздел 2.5.6) для выявления расстройств поведения в фазе сна с БДГ проведение полисомнографии в рутинной клинической практике нецелесообразно. Однако в сложных диагностических случаях данный метод исследования может быть рекомендован для подтверждения этого состояния у пациентов с ДТЛ.

- При кратковременных флуктуациях и пароксизмальных состояниях у пациентов с ДТЛ рекомендуется выполнение ЭЭГ для исключения эпилептической активности [265–268].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: при ЭЭГ у пациентов с ДТЛ может регистрироваться общее замедление электрической активности мозга, на фоне которого периодически возникают вспышки медленных, реже острых или трехфазных волн, преимущественно в лобных или височных областях. Эти признаки сходны с изменениями, наблюдающимися при делирии, связаны с наличием флуктуаций, но не относятся к эпиактивности.

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1 Общие положения по нейропсихологическому обследованию пациентов с предполагаемыми когнитивными расстройствами

Для верификации и определения степени выраженности КР у пациента обязательным является проведение специализированного нейропсихологического обследования. Объем нейропсихологического тестирования и выбор методик зависит от тяжести когнитивных расстройств, характера имеющихся нарушений, целей, стоящих перед исследователем.

Подбор методик, опросников, тестов должен осуществляться таким образом, чтобы достаточно полно охватывать все сферы познавательной деятельности и, в то же время, быть доступным в рутинной практике. Среди широкого арсенала тестов, предлагаемых на сегодняшний день для диагностики когнитивных расстройств, большинство изначально были валидизированы для диагностики когнитивных нарушений альцгеймеровского типа. Однако, учитывая полифункциональную направленность многих шкал, значительная часть тестов, верифицирующих БА, может применяться и при других состояниях.

Для качественной оценки состояния пациента необходимо соблюдать ряд условий. Исследование состояния когнитивных функций должно проводиться в утренние часы в отдельном помещении при достаточном освещении и исключении внешних раздражителей. Обследуемые должны слышать, понимать обращенную речь, иметь остроту зрения, достаточную для восприятия и выполнения заданий (допускается использование очков). При жалобах пациента на общую слабость, сонливость или другие признаки, временно ограничивающие выполнение заданий, необходимо предоставить ему отдых достаточной продолжительности или перенести исследование на другой день.

Обязательным условием объективной оценки выраженности нервно-психических расстройств и функциональных нарушений является информанта.

Выбор методик определяется характером и выраженностью когнитивных нарушений, навыками и оснащенностью врача (см. табл. 8, 9).

Таблица 8. Основные нейропсихологические методики, используемые в диагностике когнитивных расстройств

Тесты	Область исследования	Заболевания в основе КР
Краткая шкала оценки психического статуса (Приложение Г1)	Ориентировка во времени и месте, восприятие, память, устный счет, узнавание предметов, письменная и разговорная речь.	Болезнь Альцгеймера Деменция с тельцами Леви Смешанная деменция
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Приложение Г2)	Управляющие функции, внимание, зрительно-пространственные функции, гнозис, память	Сосудистые КР Болезнь Альцгеймера Деменция с тельцами Леви Смешанная деменция Посттравматические КР
Тест пяти слов (Приложение Г8)	Память, внимание	Болезнь Альцгеймера Сосудистые КР Смешанная деменция
Тест рисования часов (Приложение Г6)	Управляющие функции, зрительно-пространственные функции	Сосудистые КР Болезнь Альцгеймера Деменция с тельцами Леви Смешанная деменция
Методика «вербальных ассоциаций» (Приложение Г9)	Речь, семантическая память, управляющие функции	Болезнь Альцгеймера Деменция с тельцами Леви Сосудистые КР Лобно-височная деменция

Таблица 9. Дополнительные методики, применяемые в диагностике когнитивных расстройств

Тесты	Область исследования	Заболевания в основе КР
Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Приложение Г5)	Управляющие функции, внимание	Лобно-височная деменция Сосудистые КР Посттравматические КР
Повторение цифр в прямом и обратном порядке (Приложение Г14)	Внимание	Сосудистые КР Болезнь Альцгеймера Деменция с тельцами Леви Посттравматические КР Дисметаболические КР
Тест слежения (Приложение Г13)	Внимание, управляющие функции, скорость психических процессов	Сосудистые КР Лобно-височная деменция Болезнь Альцгеймера Посттравматические КР Дисметаболические КР
Методика «таблицы Шульте» (Приложение Г12)	Внимание	Сосудистые КР Посттравматические КР Дисметаболические КР
Символьно-цифровой тест (Приложение Г10)	Внимание, зрительно-пространственные функции, управляющие функции, скорость психических процессов	Сосудистые КР Посттравматические КР Деменция с тельцами Леви Дисметаболические КР
Тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (Приложение Г7)	Память	Болезнь Альцгеймера, амнестический вариант УКР
Бостонский тест называния рисунков (Приложение Г11)	Речь, гнозис	Болезнь Альцгеймера Лобно-височная деменция Деменция с тельцами Леви Сосудистые КР

Кроме того, согласно сравнительным данным, у пациентов с недементными КР (в частности УКР), наибольшей диагностической точностью обладают шкалы: ACE-R (Приложение Г3) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест, от англ. Montreal Cognitive Assessment), в то время как Краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini Mental State Examination, MMSE), разрабатывавшаяся для диагностики КР, связанных с БА, проигрывает им в чувствительности. А с точки зрения специфичности для дальнейшего развития БА высокой диагностической точностью обладают методики с отсроченным припоминанием заученного материала, нацеленные на выявление дефекта эпизодической памяти (Тест 5 слов (Приложение Г8), тест свободного и ассоциированного селективного припоминания (англ. Free and Cued Selective Reminding Test, тест FCSRT) (Приложение Г7)) [269,270].

В рутинной практике врачей первичного звена, в частности врачей общей практики, зачастую требуется быстрая оценка наличия или отсутствия значимой когнитивной дисфункции, для чего предложены различные скрининговые инструменты, использование которых требует всего нескольких минут, например, шкала Мини-Ког (Приложение Г4) [271] и чуть более затратная по времени шкала 3-КТ (Приложение Г15) [272].

Помимо оценки характера и выраженности когнитивных нарушений важно оценить степень их влияния на повседневную деятельность пациента, включая способность к самообслуживанию, ведению домашнего хозяйства, пользованию предметами быта, профессиональную деятельность, социальное взаимодействие. В клинических исследованиях находят широкое применение некоторые функциональные шкалы, предназначенные для оценки степени дезадаптации пациента или тяжести деменции по общему впечатлению врача, проводящего исследование, однако их применение в широкой практике ограничено трудоемкостью и необходимостью дополнительного обучения. Зачастую именно по этим шкалам оценивается эффективность лекарственных препаратов при долгосрочной терапии деменции. В рутинной практике среди наиболее простых и удобных шкал и опросников для оценки изменений повседневной (инструментальной и бытовой) активности можно выделить шкалу Лоутона (Приложение Г18), Опросник функциональной активности FAQ (Приложение Г21) и индекс Бартел (Приложение Г19).

На разных стадиях когнитивного снижения у большинства пациентов наблюдаются различные нейропсихиатрические симптомы, как аффективные, так и поведенческие (см. раздел 1.6 «Клиническая картина когнитивных расстройств»), своевременное выявление и коррекция которых позволяют уточнить диагноз и повысить эффективность проводимого терапевтического вмешательства.

В ряде случаев требуется дифференциация выявленных когнитивных нарушений с аффективными расстройствами, которые нередко имитируют клиническую картину деменции («депрессивная псевдодеменция»). Для этих целей применяются шкалы оценки тревоги и/или депрессии, например, шкала Гамильтона (Приложение Г25), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Приложение Г26), Гериатрическая шкала депрессии (Приложение Г24), Нейропсихиатрический опросник (Приложение Г23). Показано, что сопутствующие ННПР усугубляют выраженность когнитивного и функционального дефицита, снижают качество жизни самого пациента и лиц, осуществляющих за ним/ней уход, а также ассоциированы с более высокой частотой институализации пациента [273,274].

- Рекомендуется проводить скрининг когнитивного статуса у пациентов с жалобами на забывчивость, рассеянность, трудности при подборе слов (или при наличии жалоб со стороны родственников/ухаживающих на снижение памяти и ограничения функционирования пациента) [275,276].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: Для быстрой диагностики когнитивных расстройств можно использовать шкалу Мини-ког (Приложение Г4) [277–279], однако следует учитывать, что данная методика нечувствительна к недементным КР. При необходимости проведения скрининга у пациентов без выраженного когнитивного снижения в отсутствии значимых изменений функционального статуса целесообразно использовать шкалу MMSE (Приложение Г1), МоСА-тест (Приложение Г2).

- Всем пациентам с когнитивными нарушениями для уточнения тяжести и клинических характеристик когнитивного дефицита рекомендуется проведение полноценного нейропсихологического обследования с применением стандартных шкал и тестов [270,276,280,281].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: конкретный набор шкал и тестов определяется тяжестью и предположительным нозологическим субстратом КР (см. соответствующие разделы ниже), а также состоянием пациента и временными рамками обследования.

- При проведении нейропсихологического обследования у всех пациентов с когнитивными нарушениями для определения функционального дефицита рекомендуется оценка нарушений повседневной и инструментальной деятельности с применением соответствующих шкал [282,283].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: нарушения функционального статуса имеют ключевое значение в определении тяжести и клинической значимости КР, определяемых у пациента. Информация о нарушении различных видов повседневной деятельности должна в обязательном порядке уточняться у информанта.

- При проведении нейропсихологического обследования для выявления и определения выраженности нейропсихиатрических симптомов у всех пациентов с КР рекомендуется их целенаправленная оценка, в том числе с применением соответствующих шкал и опросников [273,274,284,285].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: в силу снижения критики к своему состоянию, а также в виду стигматизирующего характера ННПР многие пациенты могут активно отрицать наличие у себя подобных нарушений, таким образом информация в обязательном порядке должна быть уточнена у информанта (ухаживающего лица). ННПР зачастую являются первым признаком заболеваний, приводящих к деменции, учитывая их распространенность и значимость с точки зрения приверженности пациента терапии, влияния на его общее состояние, указанная рекомендация должна считаться сильной (УУР = А).

- По итогам нейропсихологического обследования пациентам с тяжелыми КР (деменцией) рекомендуется консультация специалиста по социальной помощи для определения потребности в социально-бытовой помощи и долговременном уходе [286].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: социальное обслуживание граждан Российской Федерации регламентируется Федеральным законом № 442-ФЗ от 28 декабря 2013 г. («Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации»). Организация долговременного ухода является важнейшим компонентом лечения пациентов с деменцией, от которого во многом зависят общее состояние и качество жизни пациента, темпы нарастания когнитивного и психического дефекта и выраженность поведенческих нарушений, а также выраженность нагрузки на ухаживающих за пациентом лиц. Уже на стадии легкой деменции, которая может оставаться незамеченной для окружающих, пациентам может требоваться посторонняя помощь при выполнении повседневных дел, связанных с повышенной умственной нагрузкой, например, при заполнении документов, ведении счетов, организации быта, планировании покупок и т.д.

- Учитывая повышенный риск развития деменции у всех пациентов с УКР рекомендуется выполнять оценку нейропсихологического статуса в динамике не реже 1 раза в год с целью своевременного выявления перехода КР в стадию деменции с необходимостью начала соответствующей адекватной терапии [85,287–290].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: в различных исследованиях было показано, что прогноз у пациентов с недементными КР различен. Несмотря на то, что в целом риск формирования деменции в ближайшие годы в данной группе пациентов значительно выше, чем среди лиц сопоставимого возраста из общей популяции, часть пациентов с УКР длительное время остается стабильной, а у некоторых даже отмечается улучшение их когнитивного статуса.

2.5.2 Болезнь Альцгеймера

Учитывая отсутствие типичных соматических, неврологических признаков, а также выраженных нейровизуализационных изменений на ранних стадиях заболевания, именно нейропсихологическое обследование играет ведущую роль в постановке данного диагноза. При подозрении на БА в зависимости от условий организации приема и временных рамок может быть выполнен скрининг БА с применением Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE, Приложение Г1) или развернутое (расширенное) нейропсихологическое обследование.

- Для скринингового обследования пациентов с подозрением на БА и явными признаками когнитивного снижения рекомендуется использование Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) [275,291–293].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: несмотря на высокие чувствительность и специфичность данной шкалы для диагностики деменции альцгеймеровского типа, ее данных недостаточно для постановки диагноза (в том числе для диагностики деменции, что в обязательном порядке требует учета объективных признаков нарушений функционального статуса в различных видах активности – профессиональной, социальной, бытовой).

- При подозрении на БА у пациентов с недементными КР рекомендуется проведение расширенного нейропсихологического обследования [269,270].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: расширенное нейропсихологическое исследование позволяет оценить структуру и степень когнитивного дефекта, вычленить типичные (или нетипичные) для БА симптомы. На додементной стадии предположить БА можно по характерным изменениям речевой и мнестической функций. Типичные для БА изменения в различных когнитивных сферах, определяемые при расширенном нейропсихологическом обследовании на разных стадиях заболевания, суммированы в табл. 10.

Таблица 10. Типичные нейропсихологические изменения при болезни Альцгеймера

Когнитивная сфера	Основные изменения при болезни Альцгеймера
Память	Нарушения памяти являются облигатным и наиболее характерным ранним признаком типичной БА. Отличительной чертой является избирательное нарушение эпизодической памяти, прогрессирующее по закону Рибо: у пациентов, прежде всего, страдает память на недавние события, в то время как память об отдаленных происшествиях может временно оставаться сохранной. При обследовании определяются трудности как при воспроизведении (особенно отсроченном), так и при узнавании ранее предъявленного материала, что отражает дефект запечатления, консолидации и извлечения информации. Применение опосредующих приёмов запоминания, в частности семантическое кодирование, существенно не улучшает запоминание, преобладают ложные узнавания или случайно названные слова («феномен привнесения новых слов»). Указанные черты мнестического дефекта можно верифицировать в тестах и пробах с контролируемым заучиванием списка слов или изображений (например, при помощи теста 5 слов (Приложение Г8), теста свободного и ассоциированного селективного распознавания (Приложение Г7), кроме того, пробы с заучиванием списка слов входят в стандартные шкалы – MMSE (Приложение Г1), МоСА-тест (Приложение Г2), ACE-R (Приложение Г3), 3-КТ (Приложение Г15) и др.)
Речь	В типичных случаях нарушения речи присоединяются к уже имеющимся нарушениям памяти, однако при атипичной картине БА могут быть ранним и ведущим признаком заболевания. Для речевых нарушений характерно постепенное нарастание от легкой амнестической афазии, проявляющейся преимущественно трудностями при подборе слов и назывании (аномия), до грубого снижения речевой активности с развитием мутизма, тотальной афазии. Может страдать понимание сложных грамматических конструкций (семантическая афазия), что в дальнейшем приводит к отчуждению смысла слов и нарушению понимания обращенной речи. Также наблюдается постепенное обеднение речи, появление речевых стереотипий, «стоячих оборотов», которые на поздних этапах БА представляют собой единственную форму речевой продукции. Снижение речевой активности, выявляемое при обследовании, особенно заметно при назывании слов, относящихся к различным семантическим категориям, например, «мебель», «животные», в то время как фонетически опосредованные ассоциации (слова, начинающиеся на определённую букву) страдают в меньшей степени. «Забытые» слова в разговоре подменяются близкими по смыслу (вербальные парафазии), что порою делает речь вычурной и своеобразной. Повторение сохранно. Нарушается способность читать многоразрядные числа и в целом переводить цифровые символы в вербальные. Характерно достаточно раннее ослабление способности к чтению и письму [294,295]. Исследование речевой активности при подозрении на БА осуществляется при помощи методики «вербальных ассоциаций» (Приложение Г9), номинативная функция речи оценивается в пробах с называнием предметов или изображений (например, в Бостонском тесте называния, Приложение 11). Кроме того, обязательно оценивается письменная речь – пациента просят написать предложение. Если пациент не способен справиться с заданием самостоятельно – его просят написать небольшой отрывок теста под диктовку, в тяжелых случаях проверяют способность к написанию своих имени и фамилии.
Гнозис	Типичны нарушения оптико-пространственного гнозиса. Изменения зрительно-пространственного гнозиса по доминантному типу (при преобладающем вовлечении теменно-затылочной области левого полушария – у правшей) выражаются в утрате способности ориентироваться во времени на часах или в географических картах. Трудности ориентации сначала в малознакомой, а в дальнейшем и в знакомой местности (из-за чего больной может не найти дорогу домой и заблудиться), говорят о нарушениях зрительно-пространственного гнозиса по субдоминантному типу и неполноценности функционирования теменно-затылочной области правого полушария. В дальнейшем присоединяются расстройства зрительного гнозиса в виде нарушения узнавания реалистических, перечеркнутых и наложенных предметных изображений (фигуры Поппельрейтера). Нередко обнаруживается пальцевая агнозия, когда пациент неспособен показать заданный палец по образцу. Неспособность показать заданный палец по названию может свидетельствовать о наличии пальцевой амнестической афазии (непонимании названий пальцев при понимании названий предметов и других частей тела). Постепенно больные перестают узнавать своих близких, поначалу на фотографиях, а затем в реальности, что говорит о лицевой агнозии (прозопагнозии, связанной с дисфункцией теменно-затылочной доли правого полушария). Для оценки зрительного гнозиса наиболее удобен Бостонский тест называния (Приложение Г11), при сохранном гнозисе больной способен описать назначение изображенного предмета даже при наличии аномии. В зависимости от выраженности агнозии могут быть в различной степени эффективны семантические подсказки. Кроме того, зрительный гнозис в той или иной мере оценивается в МоСА-тесте (Приложение Г2) и Адденбрукской шкале (Приложение Г3).
Праксис	Характерна конструктивная апраксия, при которой нарушается способность рисовать и копировать изображения, например, в пробе с рисованием куба, при перерисовывании пересекающихся пятиугольников (задание в составе шкалы MMSE, Приложение Г1). Как правило, нарушения праксиса появляются на развернутых стадиях типичной БА, однако могут быть ведущими и ранними проявлениями в составе апракто-агностического комплекса нарушений при атипичной БА (например, у больных с задней корковой атрофией, при бипариетальном варианте БА). По мере прогрессирования заболевания у части больных формируются нарушения целенаправленной деятельности (идеаторного праксиса), заключающиеся, например, в трудностях выбора и надевания одежды, нарушения идеамоторного праксиса, сопровождающиеся трудностями при выполнении повседневных дел, совершении гигиенических процедур (чистка зубов, бритье). На поздних стадиях характерно появление двигательных стереотипий. Для оценки различных компонентов праксиса информативен тест рисования часов (Приложение Г6), пробы с повторением жестов, пальцевых поз за исследователем или выполнением действий с воображаемыми предметами.
Внимание	При типичной БА нарушения внимания функций на ранних этапах не характерны. По мере прогрессирования заболевания на стадии умеренной и тяжелой деменции возможно нарушение произвольного внимания, сужение объёма и снижение концентрации внимания, замедление скорости психических процессов. Оценку разных параметров внимания позволяют оценить следующие методики: «таблицы Шульте» (Приложение Г12), тест слежения, часть А (Приложение Г13), тест с повторением цифр в прямом и обратном порядке (Приложение Г14)
Мышление, управляющие функции	Учитывая тесную взаимосвязь между мышлением и речевой функцией нередко выявленные нарушения мышления имеют вторичный характер и связаны с невозможностью должным образом вербализовать ответ. На ранних стадиях БА нарушения мышления и управляющих функций нехарактерны. На стадии деменции постепенно присоединяются снижение уровня обобщения (невозможность обобщения нескольких слов или исключения лишнего), снижение уровня процесса абстрагирования с затруднением интерпретации пословиц и поговорок. У многих пациентов отмечается различной выраженности акалькулия, наиболее заметная при переходе через десятки.

Некогнитивные нервнопсихические расстройства являются характерной частью клинической картины БА (см. раздел 1.6.1), оказывают выраженное влияние на качество жизни пациента и

его родных, лиц, осуществляющих уход, а также на приверженность медикаментозной терапии и эффективности нелекарственных мер, поэтому их должная оценка, осуществляемая в рамках нейропсихологического обследования, является обязательной и проводится в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе 2.5.1.

2.5.3 Сосудистые когнитивные расстройства

У больных с ЦВЗ и СКР когнитивные нарушения являются ключевым симптомом заболевания, однако могут быть несвоевременно диагностированы в силу доминирования в жалобах больного соматических и неврологических симптомов на «общую слабость», «боли» различной локализации, нарушения сна, «головокружение», которым больными обозначаются неустойчивость и другие постуральные нарушения различного генеза. В когнитивной сфере в наибольшей степени страдают управляющие функции – способность планировать и оценивать действия, внимание (способность удерживать внимание и переключать его) и мышление (включая способность к обобщению, абстрагированию, счету). Также вторично могут страдать праксис (за счет неспособности спланировать свои действия; при оценке двигательного праксиса характерно появление персевераций), восприятие (как правило, отмечается его фрагментарность за счет импульсивности, неспособности последовательно проанализировать весь массив предъявляемой информации), память. В отличии от мнестических нарушений, типичных для БА, характеризующихся нарушением запоминания, при СКР страдает процесс извлечения информации, что облегчается введением стратегии запоминания и подсказок при попытке пациентом вспомнить заученный материал. Перечисленные «лобные» нарушения зачастую ассоциированы со снижением критики и способности к адекватной оценке собственного дефекта, поэтому больные могут не предъявлять жалоб когнитивного характера и даже настойчиво их отрицать. У многих пациентов отмечается замедление психических процессов, сопровождающееся апатией, снижением инициативности и внимания к себе или, чаще на более ранних стадиях, расторможенностью, эмоциональной лабильностью, склонностью к дисфории. Для СКР типично сочетание с «сосудистой депрессией», что необходимо учитывать, как при обследовании пациента, так и планировании его дальнейшего ведения. У больных с постинсультными СКР когнитивные и другие ННПР часто сопровождаются признаками очагового поражения головного мозга (двигательными, чувствительными, тазовыми), топически соответствующими зоне инфаркта или кровоизлияния.

При выборе шкал для нейропсихологической оценки следует учитывать основной спектр когнитивных нарушений, характерных для СКР. Необходимо иметь в виду, что, широко применяемая в клинической практике шкала MMSE является недостаточно чувствительной для диагностики СКР, а более подходит МоСА-тест (Приложение Г2). В дополнении к ней применяются и другие тесты, например, Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Приложение Г5), тест слежения (Приложение 13), тест рисования часов (Приложение Г6), графомоторная проба и др.

Как и при исследовании пациентов с другими КР, для оценки тяжести когнитивных нарушений при СКР помимо количественных нейропсихологических методик также применяются клинические шкалы, оценивающие и другие (поведенческие, эмоциональные, функциональные) симптомы. Одними из наиболее полных клинических шкал, весьма часто применяемых на практике, являются Шкала общего ухудшения (Global Deterioration Rating) (Приложение Г17) и Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale – CDR) (Приложение Г16).

Учитывая частую ассоциацию СКР с некогнитивными нервно-психическими нарушениями, важно уделить им внимание при проведении клинико-нейропсихологической диагностики, для чего используются шкалы и опросники, описанные в разделе 2.1.5.

- Для скрининговой оценки нейропсихологического статуса пациентов с подозрением на СКР рекомендуется использовать МоСА-тест [296].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий: для пациентов с СКР основным нейропсихологическим феноменом является преобладание нарушение управляющих функций и нейродинамические расстройства. Систематический обзор эффективности применения различных методик при СКР показал, что наибольшей информативностью для данной популяции пациентов обладает МоСА-тест.

2.5.4 Смешанная деменция

Учитывая особенности нейропсихологического паттерна СКР и БА при клинической оценке характера когнитивного дефицита у пациентов с предполагаемым смешанным генезом КР акцент стоит делать как на оценке выраженности нарушений управляющих функций и нейродинамических нарушений (см. раздел 2.5.3), так и на прицельном выявлении высокопатогномоничных для БА первичных нарушений памяти (см. разделы 2.5.1, 2.5.2). В качестве скрининга наиболее подходящей и отвечающей обеим целям является шкала МоСА (Приложение Г2).

У пациентов с развитием КР после перенесенного ОНМК о смешанном генезе КР помогают судить методики, позволяющие оценить состояние когнитивной сферы в периоде, предшествующем инсульту, например, Опросник информантов о когнитивном снижении у пожилых (IQCODE; Приложение Г20).

- При развитии КР у пациентов, перенесших инсульт, для оценки доинсультного состояния когнитивной сферы возможно применение опросника IQCODE [297].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: опросник IQCODE относится к методикам, основанным на сведениях, получаемых от третьих лиц (информанта), и широко используется как для диагностики КР, так и для исключения когнитивной дисфункции у здоровых лиц пожилого и старческого возраста. Применение данного опросника в диганостике постинсультных КР позволяет предположить «смешанный» характер когнитивных нарушений (сочетание последствий ОНМК с предсуществующим хроническим ЦВЗ, или нейродегенеративным процессом, или комбинацией этих состояний). Применение методики IQCODE ограничено потребностью в надежном информанте, затратностью по времени применения, низкой специфичностью (не позволяет достоверно оценить генез предсуществующего инсульту КР) [298]. Однако, несмотря на это, рекомендация по использованию опросника IQCODE в клинической практике может быть оправдана потребностью в выявлении лиц, перенесших инсульт с развитием КР смешанного генеза, поскольку для них характерна большая тяжесть когнитивных и функциональных нарушений, более высокая частота ННПР, делирия, что требует более высоких медицинских и социальных ресурсов для их ведения [203,299].

2.5.5 Лобно-височная деменция

На настоящий момент отсутствуют адаптированные ранжированные шкалы для оценки афазии при нейродегенеративных заболеваниях, поэтому оценка афатического дефекта проводится путем качественной оценки нарушений различных речевых категорий (понимания, синтаксиса, грамматики, называния и т.д.). В зависимости от нарушенных и сохранных функций речи и языка формируется представление о наиболее подходящем варианте речевой формы ЛВД (ППА). Диагностика повЛВД подразумевает комплексную оценку нарушений поведения, аффективного и когнитивного статуса в соответствии с принятыми в 2011 году критериями [87] (см. Приложение А3 «Критерии установления диагноза лобно-височной деменции»). Для дифференциальной диагностики с БА, ДТЛ и другими деменциями, для которых характерно более диффузное поражение и более значимый и развернутый когнитивный дефицит, необходима более комплексная нейропсихологическая оценка с использованием валидных шкал с определением пораженных и сохранных когнитивных сфер.

- У пациентов с подозрением на ЛВД не рекомендуется использовать стандартные шкалы (МоСА, MMSE) для оценки степени когнитивного снижения [300–303].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: в связи с поведенческими и/или речевыми нарушениями использование стандартизированных шкал не позволяет достоверно оценить степень когнитивного снижения с возможностью как занижения, так и завышения выраженности дефекта без соответствия его степени деменции.

- Для оценки когнитивного статуса у пациентов с ЛВД рекомендуется использовать модифицированную Адденбрукскую когнитивную шкалу (ACE-R) [304–307].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: шкала ACE-R (Приложение Г3) включает дополнительные тесты для оценки речевой функции, она валидирована в нескольких исследованиях, в рамках которых было выполнено сопоставление с оценкой функционального статуса, что делает ее более чувствительной и специфичной для оценки когнитивного статуса у пациентов с ЛВД. Данная шкала валидизирована для российской популяции [307].

- У пациентов с подозрением на повЛВД для оценки выраженности типичного когнитивного дефекта рекомендуется выполнение батареи лобных тестов (FAB) [306,308–313].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Данные о возможности использования батареи тестов на лобную дисфункцию для дифференциальной диагностики БА и ЛВД являются неоднозначными. Большинство исследований говорит о хорошей валидности данного теста для подтверждения диагноза повЛВД. При дифференциальной диагностике с БА важно отметить диспропорционально грубое нарушение в тестах на лобную дисфункцию относительно нарушений памяти. Тест FAB (Приложение Г5) является коротким, простым для выполнения, что служит его явным преимуществом, однако на итоговый балл могут влиять различные факторы, в том числе и наличие двигательного дефицита.

- С целью дифференциальной диагностики семантической деменции у пациентов с синдромом ППА рекомендуется выполнять оценку понимания и суждения о семантических категориях [115,314,315].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: для оценки понимания следует использовать как простые, так и усложненные тесты. Пример заданий: 1) выбор изображений или предметов на столе врача, относящихся к определенной семантической категории (например, к животным, к мебели и т.д.). 2) поиск общего и различий между двумя понятиями («волк и собака», «сын отца и отец сына»). 3) оценка понимания противоречий (при предъявлении изображения «собака», спрашивается: «она живет в воде»? «это птица»? и т.д.) У пациентов с нарушением называния (аномией), которое типично для многих деменций (в частности, БА, ДТЛ, логопенической формы ППА и др.), нарушение понимания семантических категорий, при отсутствии грубой деменции и нарушения в других когнитивных сферах, абсолютно специфический признак семантической деменции.

- У пациентов с синдромом ППА для дифференциальной диагностики агрППА рекомендуется оценка восприятия и построения грамматических и логико-синтаксических конструкций с использованием как устных, так и письменных заданий [122,125,316–318].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: нарушение грамматического компонента речи с формированием множественных аграмматизмов, парафазий, а также непонимания синтаксических конструкций в отсутствии нарушений понимания, является специфическим для агрППА. Для оценки аграмматизмов необходимо использовать письменную речь (например, написание четверостишия), учитывая, что так нарушения становятся более явными, чем в произвольной речи. Оценивается возможность составления сложных конструкций, их восприятия и понимания, возможность идентификации ошибок.

- Для ранней диагностики повЛВД рекомендуется использовать тест на социальные когнитивные функции и распознавание лиц (Приложение Г29) [319–327].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: в последние годы в качестве наиболее раннего и облигатного симптома повЛВД рассматриваются нарушения социального познания, то есть способности понимать и прогнозировать поведение окружающих людей [328]. Снижение эмпатии, адекватного реагирования на эмоции других людей часто не воспринимается как патологический симптом, либо расценивается как проявление апатии в рамках иной психиатрической патологии. Нарушения со стороны социальных когнитивных функций и распознавания эмоций могут быть наиболее специфическим маркером при дифференциации повЛВД от первичной депрессии и начинающейся БА. Учитывая, что нарушение памяти может развиваться и при повЛВД, помимо тщательного сбора анамнеза с целью обнаружения поведенческих нарушений, наиболее специфичную информацию дает оценка эмоционального восприятия.

2.5.6 Деменция с тельцами Леви

Нейропсихологическая оценка является ключевым методом подтверждения и дифференциальной диагностики ДТЛ. Как отмечалось выше, деменция при ДТЛ характеризуются подкорково-корковым профилем когнитивных нарушений с выраженным нарушением внимания, регуляторных и зрительно-пространственных функций при относительной сохранности памяти и речи. На настоящий момент батарей тестов или опросников для специфической характеристики когнитивного статуса при ДТЛ не разработано. Для дифференциальной диагностики с БА, СКР необходима комплексная нейропсихологическая оценка с «прицельным» исследованием наиболее уязвимых при данном заболевании когнитивных сфер.

- Для оценки степени когнитивного снижения в динамике у пациентов с ДТЛ рекомендуется использовать стандартные шкалы (МоСА-тест, MMSE) [88,89,127,329–334].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: шкала MMSE применяется для выявления деменции и оценки динамики состояния, в том числе на фоне лечения, но недостаточно чувствительна к выявлению нарушений управляющих функций, особено у пациентов с недементными КР (суммарный балл по MMSE на ранних стадиях заболевания даже в случае несомненной ДТЛ может оставаться в пределах нормы). МоСА-тест применяется для выявления когнитивных нарушений, начиная с уровня умеренного когнитивного расстройства, хорошо выявляет регуляторные нарушения, но при оценке результата необходимо учитывать возраст и уровень образования.

- Для выявления расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз у пациентов с ДТЛ рекомендуется проведение теста одного вопроса R. Postuma [93,128,335,336].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: Для выявления расстройства поведения в фазе сна с БДГ может быть использован тест, который содержит один вопрос: «Вам когда-нибудь говорили или вы замечали сами, что вы совершаете во сне движения, которые вам снятся (например, толкаетесь, машете руками в воздухе, двигаете ногами как при беге)?». Вопрос позволяет с чувствительностью 93,8% и специфичностью 87,2% определить наличие расстройства поведения в фазе сна с БДГ (R. Postuma и соавт).

---

[1] http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/942

2.1 Жалобы и анамнез

2.2 Физикальное обследование

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.5 Иные диагностические исследования

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Общие положения по лечению когнитивных расстройств

Лечение пациентов с КР определяется тяжестью когнитивного дефекта и его влиянием на разные стороны повседневной жизни пациента, а также основным и сопутствующими заболеваниями. Подходы к лечению принципиально разнятся в зависимости от того, достигают ли КР степени деменции; включают как лекарственные, так и немедикаментозные методы и подразумевают коррекцию не только когнитивных, но и других некогнитивных нервнопсихических (поведенческих, психотическиих, эмоционально-аффективных) нарушений.

Лечение недементных когнитивных расстройств

Ведение пациентов с недементными когнитивными нарушениями преследует две основные цели – вторичную профилактику прогрессирования КР (профилактику деменции) и уменьшение выраженности КР и их влияния на жизнь пациента. В настоящее время убедительных данных, подтверждающих преимущества какого-либо медикаментозного лечения у пациентов с недементными формами КР, не достаточно. В ограниченном числе клинических исследований у пациентов с УКР выполнялась проверка различных как с точки зрения химической структуры, так и биологических эффектов субстанций, включая витаминные добавки (витамины группы B, D, E, C), нестероидные противовоспалительные препараты, допаминергические препараты, биологически активные вещества растительного происхождения, нейротрофические средства. Однако, результаты большинства исследований показали либо отсутствие эффектов вмешательства при УКР, либо качество самих исследований не позволяло сделать однозначных выводов о соотношении пользы и вреда изученной терапии. Во многом сложность изучения способов лечения недементных когнитивных расстройств связана с несовершенством методологической базы, трудностью клинической диагностики синдрома УКР (см. эпидемиологические данные), его нозологической неоднородностью, что делает затруднительным адекватную интерпретацию получаемых данных. Кроме того, большинство исследований имеют недостаточную для оценки превентивных эффектов продолжительность. Таким образом, акцент при лечении недементных КР следует делать на коррекцию модифицируемых факторов риска, а также немедикаментозные методы, такие как диета, физическая активность и стимуляция познавательных функций.

- У всех пациентов с КР, страдающих артериальной гипертензией, рекомендуется оптимизация артериального давления с подбором антигипертензивной терапии в соответствии с актуальными терапевтическими рекомендациями с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования когнитивного дефицита [337–339]

Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска КР и деменции, как нейродегенеративной, так и сосудистой этиологии. Несмотря на отсутствие прямых исследований антигипертензивной терапии у пациентов с недементными расстройствами, косвенный вывод о целесообразности такой терапии может быть сделать на основе предварительных результатов РКИ SPRINT-MIND [338], в котором было показано преимущество более строгого контроля АД с позиции прогрессирования когнитивных нарушений до УКР или даже деменции. Следует учитывать тот факт, что у лиц старческого возраста (старше 75 лет) в ряде исследований был продемонстрирован «сердечно-сосудистый парадокс», заключающийся в протективных эффектах артериальной гипертензии на состояние когнитивной сферы [340–342]. Кроме того, сама по себе артериальная гипотония, в том числе ятрогенного характера, может так же приводить к ишемии головного мозга и усугублению тяжести имеющегося КР, что нужно учитывать при подборе антигипертензивной терапии. В мета-анализе не удалось получить однозначных результатов как о пользе, так и о вреде подобной терапии, таким образом, назначение гипотензивных препаратов при деменции должно осуществляться исходя из общего состояния пациента, а также с учетом рисков,

ассоциированных с такой терапией вообще и полипрагмазией в частности (ортостатическая гипотензия, делирий и т.д.).

- Всем пациентам с УКР рекомендуется оптимальная физическая активность с целью улучшения общего состояния когнитивной сферы [343].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: гиподинамия является одним из основных факторов риска недементных КР и деменции. В многочисленных исследованиях показан как протективный эффект комбинированных физических упражнений у когнитивно сохранных лиц пожилого возраста [344], так и общая положительная динамика состояния когнитивной сферы у пациентов с УКР. Результаты систематических обзоров свидетельствуют о том, что наибольшим преимуществом обладают мультимодальные тренировки, включающие как аэробную, так и силовую нагрузку [345].

- Всем пациентам с УКР для предупреждения прогрессирования КР рекомендуется придерживаться здоровой («средиземноморской») диеты [346].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: ранее было продемонстрировано, что коррекция принципов питания пациентов способствует предупреждению заболеваний, являющихся значимыми факторами риска КР и деменции, например, сахарного диабета и ЦВЗ. В целом, «средиземноморская» диета созвучна основным принципам здорового питания и подразумевает употребление большого количества свежих овощей и фруктов (за исключением крахмалистых), рыбы и морепродуктов, кисломолочных продуктов, цельнозерновых продуктов, орехов, растительных масел, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты при одновременном ограничении свободных сахаров (<5–10% от общей суточной калорийности) и жиров (<30% от общей суточной калорийности). В то же время, проведенный мета-анализ указывает на то, что превентивный эффект подобных вмешательств наблюдается только при строгом соблюдении принципов питания.

- Всем пациентам с УКР для улучшения повседневной активности рекомендуется выполнение упражнений для стимуляции когнитивных функций (проведение когнитивного тренинга) [347,354].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: когнитивная стимуляция у пациентов может осуществляться как путем активных упражнений (когнитивного тренинга), так и за счет поддержания высокого уровня бытовой, социальной и профессиональной активности. Предполагается, что у пациентов с УКР когнитивная стимуляция позволяет более интенсивно задействовать когнитивный резерв. Предложено множество техник когнитивного стимулирования, что затрудняет анализ совокупной информации и однозначные выводы [348]. Согласно систематическим обзорам, желательные эффекты такого вмешательства существенно превышают возможные риски и, таким образом, могут быть рекомендованы всем пациентам с УКР, однако убедительных данных о превентивных эффектах когнитивного тренинга с целью предупреждения деменции недостаточно.

- С целью предотвращения нарастания когнитивного дефицита у всех пациентов с недементными когнитивными нарушениями рекомендуется отказ от курения [337].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: на текущий момент отсутствуют интервенционные исследования, которые бы показали прямой эффект отказа от курения на скорость прогрессирования и динамику КР, в то же время, существует значительное количество эпидемиологических исследований, включая мета-анализы (УУР = В; УДД = 1) [349], указывающих на связь между курением (особенно у лиц, продолжающих курить на момент анализа) и риском деменции любой этиологии.

- У пациентов с УКР с сопутствующим сахарным диабетом рекомендуется должный контроль гипергликемии с целью предотвращения прогрессирования когнитивных нарушений [337].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: несмотря на отсутствие исследований коррекции гипергликемии при недементных КР, стоит учесть, что сахарный диабет относится к важным факторам риска КР и деменции. Таким образом, коррекция уровня глюкозы крови должна осуществляться с учетом возможных осложнений сахароснижающей терапии и последствий отсутствия должного лечения сахарного диабета.

- У всех пациентов с КР по мере возможности рекомендуется отмена препаратов с потенциально негативным действием на когнитивные функции [350].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: по данным Green и соавт. [351] почти половина пациентов с УКР получает высокую антихолинергическую нагрузку за счет аддитивных эффектов различных медикаментозных препаратов. Внедрение в клиническую практику конценпции депрескрайбинга с использованием критериев «STOPP-START» или «Beers» показало, что в большинстве случаев назначение препаратов с антихолинергическими свойствами не является оправданным [352,353]. Стоит учитывать, что КР могут быть прямым следствием приема препаратов с седативным и холинолитическим действием, что подчеркивает важность анализа и коррекции сопутствующей медикаментозной терапии. Для оценки холилитического потенциала проводимой медикаментозной терапии предложена Шкала антихолинергической нагрузки АСВ (см. Приложение Г30). Несмотря на отсутствие доказательных данных высокого качества о влиянии депрескрайбинга на когнитивную сферу пациентов с недементными КР, учитывая отсутствие возможности коррекции недементных КР путем применения как симптоматических, так и этиотропных средств, а также отсутствие фармакологических методов предотвращения перехода УКР в деменцию, коррекция модифицируемых факторов риска, а также устранение факторов, негативно влияющих на познавательные функции (в ситуациях, где это возможно клинически), при ведении подобных пациентов имеет первоочередное значение.

- Для уменьшения выраженности субъективных симптомов и сопутствующих некогнитивных симптомов у пациентов с УКР рекомендуется назначение #гинкго двулопастного листьев экстракта [355–358].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: в нескольких небольших рандомизированных клинических исследованиях стандартизированного #гинкго двулопастного листьев экстракта у пациентов с УКР была показана эффективность данной терапии, заключавшаяся в уменьшении выраженности клинических проявлений когнитивного расстройства (уменьшении мнестических нарушений, тревожности, улучшении концентрации внимания), а также благоприятный профиль соотношения ожидаемой выгоды и неблагоприятных эффектов [355,356]. В указанных исследованиях препарат #гинкго двулопастного листьев экстракт применялся в дозе 120 мг х 2 р/сут на протяжении до 24 недель. В то же время, в хорошо спланированных клинических испытаниях не удалось показать протективного эффекта данной терапии с точки зрения сроков последующего развития деменции, что требует дополнительного изучения [359,360], а методологические различия и качество доступных исследований позволяют считать данную рекомендацию слабой.

- Не рекомендуется рутинное назначение антихолинэстеразных средств (ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ) у пациентов с недементными КР [362–365].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарий: антихолинэстеразные средства (ИХЭ) относятся к медикаментозным средствам первой линии терапии при болезни Альцгеймера, также применяются при деменции с тельцами Леви, смешанной деменции и в отдельных клинических ситуациях при сосудистой деменции. Тем не менее, в РКИ различных типов антихолинэстеразных средств (ИХЭ) (донепезила, ривастигмина** и галантамина**) не удалось показать эффектов данной терапии при УКР с позиции сроков развития последующей деменции. Кроме того, в терапевтических группах была достоверно повышена частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердца. В совокупности, это не позволяет рекомендовать подобную терапию в рутинной практике при ведении пациентов с УКР. Поскольку граница между*

синдромом УКР и лёгкой деменцией не всегда отчётлива, при решении вопроса о назначении антихолинэстеразных средств (ИХЭ) требуется тщательный анализ конкретной клинической ситуации.

Лечение деменции

*Для большинства нозологических форм КР, достигающих степени деменции, основой терапии является применение базисных препаратов для лечения деменции, к которым относятся два типа препаратов – антихолинэстеразные средства (ИХЭ) и мемантин**. Данные препараты не только влияют на ключевые проявления КР [366], но также способствуют улучшению общего функционального статуса пациента, качества жизни как самого пациента, так и окружающих его людей, оказывают положительное влияние на выраженность НПР, а соотношение выгоды и возможного вреда терапии варьирует в зависимости от конкретной нозологической формы (см. разделы 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 и 3.6). Общая характеристика базисных препаратов для лечения деменции и их рекомендуемый режим дозирования представлены в табл. 11.*

Таблица 11. Базисные препараты для лечения деменции

Препарат (лекарственная форма)	**Начальная доза**	**Схема наращивания дозы**	**Средняя эффективная («целевая») доза**	**Максимальная доза**
Ривастигмин** (капсулы или раствор для приема внутрь)	1–1,5 мг 2 раза в день	Каждые 4 недели	3 мг 2 раза в день	6 мг 2 раза в день
Ривастигмин** (трансдермальная терапевтическая система)	5 $см^2$ (4,6 мг/сут) 1 раз в день	Каждые 30 дней	10 $см^2$ (9,5 мг/сут) 1 раз в день	15 $см^2$ (13,3 мг/сут) 1 раз в день
Донепезил (таблетки)	5 мг 1 раз в день	Каждые 4 недели	10 мг 1 раз в день	
Галантамин** (таблетки)	4 мг 2 раза в день	Каждые 4 недели	8 мг 2 раза в день	12 мг 2 раза в день
Галантамин** (капсулы)	8 мг утром	Каждые 4 недели	16 мг утром	24 мг утром
Мемантин** (таблетки)	5 мг утром	Увеличение дозы на 5 мг/сут каждые 7 дней	20 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день

Кроме того, при лечении КР различного генеза возможно использование и других ноотропных, метаболических, вазоактивных средств, однако, доказательная база их существенно уступает общепризнанным базисным препаратам для лечения деменции. Применение отдельных препаратов будет рассмотрено в соответствующих разделах по конкретным нозологиям.

Немедикаментозные методы лечения показывают свою высокую эффективность при различных типах и тяжести КР и включают лечебную физкультуру (ЛФК), когнитивную стимуляцию, эрготерапию, когнитивно-поведенческую терапию. Болевые синдромы, как правило, не входят в клиническую картину КР, однако рациональное обезболивание пациентов при развитии боли, связанной с сопутствующими медицинскими состояниями, позволяет предотвратить ассоциированное с болевым синдромом нарастание поведенческих нарушений, а также делирия. Применение специфической лечебной диетотерапии не требуется, однако для всех пациентов с КР целесообразно придерживаться принципов здорового питания с достаточным потреблением витаминов, микроэлементов, белка, растительной клетчатки, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при одновременном ограничении продуктов с высоким содержанием простых сахаров.

Коррекция некогнитивных нервнопсихических расстройств

При появлении у пациентов с деменцией психотических расстройств (бредовых, галлюцинаторных, делирия), агрессивного поведения, возбуждения, необходимо проведение тщательного обследования для исключения внешних провокаторов (включая неадекватное ситуации поведение лиц, окружающих пациента), присоединившейся соматической патологии или декомпенсации имеющихся соматических заболеваний (патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, инфекции мочевыводящих или дыхательных путей и т.п.). Необходимо также проанализировать принимаемые пациентом препараты для исключения медикаментозной интоксикации и эффектов холинолитического спектра (см. Приложение Г30).

Для коррекции поведенческих и психических нарушений в первую очередь должны применяться немедикаментозные методы — организация режима дня и спокойной обстановки дома, регулярная физическая активность, музыкальная терапия, терапия домашними животными, тактильные воздействия (массаж, прикосновения), а также клинико-психологическое консультирование, включая работу с родственниками и лицами, осуществляющими уход (см раздел 4).

- У всех пациентов с деменцией вне зависимости от ее этиологии рекомендуется применение немедикаментозных методов лечения для улучшения повседневной активности и уменьшения выраженности некогнитивных симптомов КР [367].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: в мета-анализе немедикаментозных видов лечения при деменции было показано, что все включенные в анализ методы (лечебная физкультура, музыкотерапия, светотерапия, а также мультимодальный подход) оказывали достоверное положительное влияние на функциональный статус пациентов и достоверно уменьшали выраженность депрессии. Анализ по подвидам немедикаментозной терапии показал, что музыкотерапия оказывала положительное влияние на выраженность поведенческих симптомов деменции.

- Лечение поведенческих и психических расстройств у пациентов с деменцией рекомендуется начинать с препаратов базисной противодементной терапии (антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* и мемантина**) [368–374].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

*Комментарии: в последнее время появились данные о влиянии препаратов группы антихолинэстеразные средства (ИХЭ) и мемантина** на поведенческие расстройства при деменции. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что применение у больных с деменцией, в частности при БА, холинергической терапии и мемантина** не только улучшает когнитивные функции, но и позитивно влияет на выраженность ННПР, а также существенно сокращает необходимость использования психотропных средств. Как при монотерапии мемантином**, так и при комбинированной терапии мемантином** и донепезилом отмечается позитивное влияние на такие поведенческие нарушения как агрессия и раздражительность, а также бредовые расстройства. Антихолинэстеразные средства (ИХЭ) и мемантин** используются по стандартным схемам.*

В настоящее время для симптоматической терапии поведенческих и психотических нарушений при деменции используются препараты из следующих фармакологических групп: нейролептики (антипсихотики), антидепрессанты, противоэпилептические препараты и анксиолитики. Учитывая значительное количество нежелательных явлений, ассоциированных с приемом психотропных препаратов при деменции, включая антихолинергические эффекты, применение их ограничено теми ситуациями, когда возможные риски оправдываются пользой от их применения, в том числе при неэффективности немедикаментозных мер или опасности состояния пациента как для него самого, так и окружающих его/ее лиц.

- При развитии поведенческих и психотических нарушений у пациентов с деменцией рекомендуется назначение атипичных нейролептиков (антипсихотиков) в минимальных дозировках. Данные препараты следует использовать только при неэффективности максимальных доз препаратов базисной терапии и немедикаментозных мероприятий, а также после исключения соматических причин развития психических симптомов или их связи с приемом лекарственных препаратов [375–378].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

*Комментарий: использование нейролептиков (антипсихотиков), как типичных, так и атипичных, потенциально увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и повышает смертность среди пожилых пациентов с деменцией. В наибольшей степени данные риски выражены при использовании типичных нейролептиков (антипсихотиков) (хлорпротиксена, галоперидола**), поэтому их применение, особенно в больших дозах, у пациентов с деменцией нежелательно. Атипичные нейролептики (антипсихотики) назначаются в минимально эффективной дозировке на короткий период времени. После стабилизации симптомов рекомендуется постепенная отмена антипсихотического препарата. #Кветиапин** и рисперидон** являются наиболее изученными атипичными нейролептиками (антипсихотиками) при БА. Рекомендуется начинать терапию с самых минимальных доз: #кветиапин** – стартовая доза 12,5 мг на ночь с постепенным увеличением при необходимости до 25–200 мг/сут в два приема* [361] *(следует помнить о возможности развития ортостатической гипотензии и холинергических эффектах, ассоциированных с более высокими дозами препарата); рисперидон** – назначается в дозировке 0,5–1 мг/сут, при необходимости дозировка может быть увеличена до 1,5–2 мг/сут в 2 приема (утро и вечер).*

*Наиболее частыми нежелательными явлениями при приёме рисперидона** являются мышечная слабость, заторможенность, сонливость, легкая скованность, гипо- и амимия. Данные симптомы обычно появляются к концу 4-й недели терапии, чаще всего при приёме в дозировке выше 1,0 мг/сут. Обычно после снижения дозировки препарата данные симптомы исчезают.*

*При отсутствии эффекта на антипсихотический препарат в течение 5–7 дней его следует заменить другим. Препараты назначаются на срок продолжительностью 3–4 недели, и при исчезновении симптомов дозировку препарата постепенно снижают до полной его отмены. Если на фоне снижения дозировки симптомы появляются вновь, то приём антипсихотика может быть продолжен на долгосрочной основе при условии регулярного анализа риска и выгоды данной терапии. При неэффективности атипичных нейролептиков (антипсихотиков) в отдельных случаях в качестве препарата второй линии терапии возможно использование галоперидола** и других типичных нейролептиков (антипсихотиков).*

*Пожилым пациентам с деменцией не следует назначать бензодиазепина производные с высоким риском накопления препарата (с периодом полувыведения препарата и/или его активных метаболитов более 24 часов, таких как, например, диазепам**). В отдельных случаях у ажитированных пациентов с деменцией дополнительно к терапии нейролептиками (антипсихотиками) при их недостаточной эффективности возможно использование противоэпилептических препаратов (#вальпроевая кислота**, #габапентин, #ламотриджин). Препараты на основе #вальпроевой кислоты показали свою наибольшую эффективность при коррекции поведенческих расстройств, ассоциированных с деменцией, в комбинации с антипсихотиками при недостаточной эффективности последних. В исследованиях назначались в начальной дозе 250 мг/сут с повышением дозы каждые 4–7 дней в зависимости от эффекта до среднетерапевтических значений 500–750 мг/сут (или достижения дозы 7–10 мг/сут/сут), продолжительность исследований, как правило, была короткой и составляла от 3 до 10 недель* [379]. *Исследований #габапентина для коррекции поведенческих нарушений при деменции не проводилось, однако серии клинических случаев подтверждают обоснованность его применения с учетом наблюдавшихся положительных эффектов и хорошей переносимости* [380]. *#Ламотриджин назначают обычно дополнительно к другой терапии антипсихотиками в начальной дозе 12,5 мг в сутки с медленной титрацией на 12,5 мг каждые 3 недели до достижения терапевтического ответа, в исследованиях наблюдавшего в дозе 25–100 мг/сут, продолжительность применения данного режима дозирования в исследованиях составляла до 16 недель* [616].

Еще одной значимой проблемой является лечение ассоциациированной с КР депрессии. Адекватное лечение депрессии может приводить к уменьшению поведенческих нарушений, улучшению нейропсихологического статуса, повышению качества жизни как самих пациентов, так и их родственников. В то же время, мета-анализы использования для фармакокоррекции депрессивных симптомов при деменции различных групп антидепрессантов указывают на ограниченную выгоду подобного вмешательства при существенных рисках нежелательных явлений, что следует учитывать при решении вопроса о назначении дополнительных препаратов.

- У пациентов с КР с клинически значимой депрессией при отсутствии эффекта немедикаментозных мероприятий рекомендуется применение антидепрессантов с низким холинолитическим потенциалом [381–385].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарий: при развитии у пациентов с КР клинически значимой депрессии, сопровождающейся выраженным дистрессом как для самого пациента, так и для ухаживающих за ним лиц, может потребоваться назначение антидепрессантов, но применять их следует с осторожностью. Моноаминов обратного захвата ингибиторы неселективные («трициклические антидепрессанты», обладающие выраженным холинолитическим действием, не рекомендуются к применению, так как могут усиливать когнитивные нарушения, провоцировать спутанность сознания и психотические расстройства. При деменции могут быть использованы антидепрессанты из следующих групп: серотонина обратного захвата ингибиторы селективные (СИОЗС: сертралин**, циталопрам, эсциталопрам), другие антидепрессанты, ингибирующие обратный захват серотонаина и норадреналина (СИОЗСН: венлафаксин), препараты с норадренергическим и со специфическим серотонинергическим действием (миртазапин) [386]. При выборе препарата необходимо учитывать, что применение отдельных антидепрессантов может также оказывать благоприятное влияние при хронических болевых синдромах (венлафаксин, дулоксетин), нарушениях сна (миртазапин, тразодон, агомелатин**). Несмотря на то, что в различных мета-анализах терапии депрессии*

у пациентов с деменцией эффективность применения антидепрессантов пока не нашла подтверждения [387–388], большинство авторов делает вывод о существенных методологических трудностях проведения подобных исследований и их сравнений, выраженной гетерогенности данных, а также о несоответствии между изучаемой в исследованиях популяцией и пациентами в реальной клинической практике, что не позволяет должным образом оценить вмешательство. При ведении пациентов с депрессией терапия должна быть индивидуализирована и учитывать в том числе изменения со стороны ухаживающих лиц.

Нарушения сна у пациентов с КР имеют различный генез и могут быть связаны с такими полиморфными причинами как апноэ центрального и периферического генеза, нарушения поведения в фазе сна с БДГ, изменения циркадных ритмов, сопутствующие болевые синдромы, синдром беспокойных ног, тревожно-депрессивные состояния. Поэтому, коррекция нарушений сна при КР, особенно у пациентов с деменцией, требует внимательного индивидуализированного подхода.

- При нарушении сна и бодрствования у пациентов с КР рекомендуются прежде всего нефармакологические подходы, в том числе меры по соблюдению гигиены ночного сна и максимальному ограничению дневного сна [389–390,392-393].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарии: терапию нарушений сна (как и других типов НПР) при КР следует начинать с немедикаментозных мер. При лечении инсомнии у пациентов с КР высокую эффективность показала когнитивно-поведенческая терапия, которая должна контролироваться и корректироваться при изменении когнитивного статуса, при этом лучшим подходом является сочетание фармакологической и когнитивно-поведенческой терапии [394–397]. Кроме того, следует учитывать, что применение лекарственных средств базисной терапии (антихолинэстеразных средств (ИХЭ), мемантина**) может существенно уменьшать выраженность нарушений сна, возможно, в первую очередь за счет улучшения активности в состоянии бодрствования. Тем не менее и антихолинэстеразные средства (ИХЭ), и мемантин** могут быть причиной инсомнии или ночных кошмаров. В этом случае последний прием препарата должен быть перенесен на утренние часы.*

- Для фармакологического лечения инсомнии при КР рекомендуется использование снотворных со свойствами агонистов бензодиазепиновых рецепторов (циклопирролонов), антидепрессантов с седативным действием, мелатонина, бензодиазепина производных короткого действия [389-392].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: диапазон рекомендуемых доз препаратов, используемых для лечения инсомнии при КР приведен в табл. 12; с целью коррекции нарушений сна терапию следует начинать с наименьшей дозы с последующим медленным ее наращиванием в зависимости от достигнутого клинического эффекта.

Таблица 12. Препараты, используемые в лечении инсомнии у пациентов с КР

Фармакологическая группа	Действующее вещество	Диапазон доз
Циклопирролоны	Золпидем	2,5 – 10 мг на ночь
	Зопиклон**	3,75 – 7,5 мг на ночь
	Залеплон	2,5 – 10 мг на ночь
Антидепрессанты с седативным действием	Миртазапин	7,5 – 30 мг на ночь
	Тразодон	50 – 150 мг на ночь
Агонисты мелатониновых рецепторов	Мелатонин	3 – 12 мг на ночь

- При развитии у пациентов с КР нарушений дыхания во сне (синдрома обструктивного апноэ сна, центрального апноэ сна) рекомендуется проведение их коррекции в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями при участии сомнолога [397–401].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна или СИПАП-терапия (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP;*

метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях) является лучшим подходом и первой линией лечения для большинства пациентов. Большинство пациентов с КР нуждаются в поддержке со стороны родственников или сиделки поэтому важно их обучение и привлечение к помощи. Пациенты с когнитивными нарушениями могут испытывать трудности при надевании масок и чистке своих аппаратов, используемых для СИПАП-терапии [402,403]. Пациентам, которые не переносят СИПАП-терапию, может проводиться БИПАП-терапия (от англ. Biphasic Positive Airway Pressure, BiPAP; метод создания двухуровневого положительного давления в дыхательных путях).

3.2 Лечение болезни Альцгеймера

Целью лечения БА является изменение выраженности ключевых симптомов деменции (когнитивных нарушений, нарушений повседневной активности) и сопутствующих ей ННПР (депрессии, апатии, бреда, галлюцинаций, нарушений сна и т.д.). Лечение всегда складывается как из лекарственных, так и нелекарственных компонентов. Прогрессирование когнитивных нарушений, возникновение эпизодов психоза, спутанности, агрессивности или ажитации требуют индивидуализированного и мультимодального подхода к терапии данной категории больных. Рекомендуется тщательная оценка психического и неврологического статуса пациента, своевременное выявление и терапия сопутствующей соматической патологии, настороженность в отношении возникновения побочных явлений применяемых лекарственных средств, предвосхищение возникновения характерной психопатологической симптоматики, разработка специфических для актуального этапа заболевания терапевтических подходов.

В настоящее время не разработана терапия, позволяющая приостановить течение БА или добиться полного регресса симптоматики. В экспериментальных работах и в рамках клинических исследований предпринимаются попытки воздействия на основные звенья патогенеза БА (см. табл. 13). Однако пока ни один из подобных препаратов не допущен к использованию в рутинной медицинской практике.

Таблица 13. Патогенетическая терапия болезни Альцгеймера

Фармакологическая «мишень»	Терапевтический подход
Метаболизм предшественника амилоидного белка	Ингибирование b- и g-секретаз. Активация a-секретазы
Агрегация фрагментов a-b-42 в b-амилоид	Ингибирование амилоидогенеза
Нейротоксичность b-амилоида	Активная и пассивная антиамилоидная вакцинация
Образование нейрофибриллярных сплетений	Ингибирование фосфорилирования тау-протеина

При лечении недементных стадий БА, как и при других КР в целом, в первую очередь необходимо активное использование немедикаментозных мер, которые включают в себя когнитивный тренинг, физические упражнения и оптимальную («средиземноморскую») диету. Также необходима коррекция имеющихся у конкретного пациента факторов риска (см раздел 3.1, 5.1). Убедительных данных, свидетельствующих в пользу эффективности какой-либо дополнительной медикаметозной терапии на стадии недементных КР при БА, не получено.

На этапе деменции лечение БА подразумевает применение:

1. базисной терапии (с целью снижения выраженности когнитивных нарушений и возможного замедления прогрессивания заболевания);

2. адъювантной терапии (с целью усиления положительных эффектов базисных препаратов);

3. симптоматической терапии (с целью снижения выраженности сопутстсвующих ННПР).

Базисные препараты для лечения деменции альцгеймеровского типа включают 2 группы: антихолинэстеразные средства *(ИХЭ)* и мемантин** (по химическому действию представляющий собой антагонист глутаматных NMDA-рецепторов), описанные в разделе 3.1. Обе группы препаратов показали свою эффективность и безопасность в сетевом мета-анализе 41 РКИ [404]. Положительное действие при приеме базисных препаратов выражается во временном улучшении или стабилизации нарушений памяти, других когнитивных функций, регрессе поведенческих нарушений, снижении зависимости от окружающих, уменьшении выраженности нагрузки на ухаживающих за пациентом лиц (что особенно важно на поздних стадиях БА).

Антихолинэстеразные средства *(ИХЭ)*

Препараты данной группы воздействуют на ключевое звено патогенеза клинических симптомов БА. Основным механизмом действия антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* считают выравнивание нейротрансмиттерного дисбаланса, увеличение интрасинаптического содержания ацетилхолина в головном мозге путем подавления активности ферментов, принимающих участие в его метаболизме. Для лечения БА применяют 3 препарата из группы антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)*: донепезил, ривастигмин** и галантамин**.

Донепезил – производное пиперидина и селективный антихолинэстеразное средство *(ИХЭ)*, что может уменьшать частоту возникновения побочных эффектов.

Галантамин** – алкалоид фенантреновой группы, селективное конкурентное и обратимое антихолинэстеразное средство *(ИХЭ)*, кроме того, его фармакологические эффекты связаны с аллостерической модуляцией холинорецепторов.

Ривастигмин** – карбонатное соединение и представляет собой селективный ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстераз головного мозга.

- У пациентов с БА в качестве базисной терапии деменции рекомендуется назначение антихолинэстеразных средств (ИХЭ) [369,404–408].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: Все три препарата антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* (донепезил, галантамин**, ривастигмин**) при БА обладают сопоставимой эффективностью. Антихолинэстеразные средства (ИХЭ) назначаются пациентам на стадии лёгкой и средней степени тяжести деменции. Оценка эффективности терапии сопряжена с рядом сложностей, включая различные темпы прогрессирования заболевания у отдельных пациентов, что может создавать ложное впечатление об отсутствии положительной динамики. В целом, при оценке эффекта терапии следует ориентироваться как на результаты нейропсихологического обследования в динамике, так и на изменение функционального статуса и бытовой активности пациента (см. разделы 2.5.1, 2.5.2).

Режим дозирования препаратов разный.

***Донепезил** назначают 1 раз в день, начиная с 5 мг, впоследствии при хорошей переносимости через 4–6 недель дозировка может быть увеличена до 10 мг/сут. Препарат принимается вечером, перед сном, независимо от приема пищи. Поддерживающую терапию следует продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект.*

В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях *[369,409–413]* был продемонстрирован эффект донепезила у пациентов с тяжёлой деменцией в дозировке 10 мг в сутки, который заключался, в том числе, в уменьшении выраженности ННПР и улучшении повседневной активности, а также общего и когнитивного функционирования пациентов. Попытки применения донепезила в дозировке более 10 мг в сутки, не обнаружили увеличения его эффективности [414]. На стадии тяжелой деменции при БА донепезил применяется в стандартных дозах 10 мг/сут в течение всего срока, пока польза от его использования по мнению лечащего врача превышает ассоциированные с лечением риски (см. ниже).

***Галантамин** начинают принимать 8 мг/сут в 2 приема, дозу увеличивают постепенно до 16–24 мг в день. Капсулы пролонгированного действия следует принимать внутрь 1 раз в сутки (утром), желательно во время приема пищи. Рекомендуемая начальная доза составляет 8 мг/сут в течение 4 недель. Начальная поддерживающая доза составляет 16 мг/сут, пациенты должны принимать эту дозу не менее 4 недель. Вопрос о повышении поддерживающей дозы до максимально рекомендуемой 24 мг/сут следует решать после всесторонней оценки клинической ситуации, в частности достигнутого эффекта и переносимости*

Ривастигмин* *следует принимать, начиная с 3 мг в день в 2 приема и каждые 4 недели увеличивая дозировку до 6–12 мг/сут, но для минимизации побочных эффектов возможно более медленное наращивание дозировок, также применение трансдермальной терапевтической системы. В случае применения ривастигмина** в виде трансдермальной терапевтической системы лечение следует начинать с дозировки 4,6 мг/24 часа (желательно в первой половине дня), как в начале терапии, так и при ее возобновлении. При условии хорошей переносимости доза может быть увеличена с минимальным интервалом в 4 недели до 9,5 мг в сутки.*

*Поддерживающаяся доза у лиц с легкой и умеренной деменцией составляет 9,5 мг/сут, ее следует применять до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект. При хорошей переносимости препарата и как минимум после 6 месяцев лечения препаратом в дозе 9,5 мг/*сут *при необходимости достижения дополнительного терапевтического эффекта можно увеличить дозу до 13,3 мг/*сут *у пациентов со значимым снижением когнитивных функций (например, ухудшение результатов по краткой шкале оценки психического статуса) и/или ухудшением функционального статуса [408].*

Терапия высокими дозами ривастигмина** в пластырной форме (13,3мг) не продемонстрировала значимого улучшения когнитивных функций, однако выявила статистически достоверное улучшение повседневной активности у пациентов на стадии тяжелой деменции [404,408,415].

Критерием эффективности ацетилхолинергической терапии считают улучшение или стабилизацию симптомов на протяжении 6 мес и более. Если при использовании одного антихолинэстеразного средства положительный эффект отсутствует, его следует заменить другим из той же группы. При этом можно получить значительно больший эффект, так как существуют индивидуальные варианты терапевтического ответа на различные препараты. Обоснованные рекомендации относительно показаний, сроков и порядка перехода с одного антихолинэстеразного средства *(*ИХЭ) на другое находятся в настоящее время в стадии разработки. Тем не менее, перевод на другой препарат признается целесообразным при низкой эффективности первично выбранного лекарственного средства, истощении его эффекта, наличии проблем переносимости [416,417]. На настоящий момент считается, что поддерживающую терапию антихолинэстеразными средствами *(ИХЭ)* следует продолжать до тех пор, пока эффект терапии присутствует.

Длительное лечение антихолинэстеразными средствами *(*ИХЭ) замедляет прогрессирование БА и уменьшает вероятность помещения пациентов в психоневрологические интернаты. 36-месячное исследование социального функционирования больных деменцией показало, что среди пациентов, получавших терапию антихолинэстеразными средствами (ИХЭ), число помещенных в учреждения длительного пребывания почти на 80% меньше по сравнению с лицами, не получавшими лечения [406].

- У пациентов с БА рекомендуется как можно более длительная терапия антихолинэстеразными средствами (ИХЭ) [418–421].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: в целом, на этапе клинической разработки исследования терапии антихолинэстеразными средствами (ИХЭ) были ограничены по продолжительности. Данные плацебо-контролируемых исследований при приеме антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* продемонстрировали положительный эффект по сравнению с плацебо в течение временного интервала 6 мес — 2 года. Примечательно, что прекращение приема антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* в ходе плацебо-контролируемых исследований через 12–24 недели было ассоциировано с регрессом достигнутого улучшения когнитивного функционирования до уровня группы, принимающей плацебо [422]. Причем, у некоторых пациентов в течение нескольких недель после прекращения приема антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* отмечалось выраженное ухудшение когнитивных функций, и при последующем возобновлении приема препарата восстановление когнитивных функций до уровня, достигнутого перед прерыванием терапии, отсутствовало [420,421]. Наиболее частыми причинами, по которым пациенты прекращают принимать данную группу лекарственных средств, являются побочные эффекты, отсутствие мотивации, ожидаемой эффективности, а также стоимость препаратов.

- У пациентов с БА для получения оптимального эффекта терапии препараты группы антихолинэстеразные средства *(ИХЭ)* рекомендуется применять в максимально переносимых дозах [369,423].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: терапевтические эффекты антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* имеют дозозависимый характер, в связи с чем при ведении пациентов с БА желательно достижение целевых среднеэффективных дозировок (см. раздел 3.1, табл. 11). При отмечающемся прогрессировании симптоматики необходимо постепенное повышение дозировки лекарственного средства до максимально разрешенной с учетом переносимости. При этом,

при наличии проблем переносимости антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* либо ограничений к применению, связанных с соматическим состоянием пациента, возможно уменьшение начальных дозировок препаратов с более длительным периодом их пошагового наращивания.

- У пациентов с БА при выборе антихолинэстеразных средств (ИХЭ) рекомендуется учитывать профиль побочных эффектов и характер лекарственных взаимодействий, поскольку нет достаточных указаний на клинически значимые различия в эффективности препаратов [424].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: результаты многочисленных крупных плацебо-контролируемых исследований продемонстрировали сходную эффективность различных антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* при несколько различающихся профилях побочных эффектов и переносимости. Прежде чем сделать вывод о неэффективности того или иного препарата, целесообразно провести терапию высокими дозами, если переносимость лекарственного средства не вызывает опасений. В процессе титрования дозы при назначении антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* у 10–15% больных возникают побочные эффекты, ассоциированные с избытком ацетилхолина, в виде тошноты, рвоты, диареи или анорексии. Кроме этого, у части пациентов возникают синкопальные состояния, судороги мышц и брадикардия, которая является противопоказанием для назначения антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* пациентам с нарушениями сердечной проводимости, а также увеличение кислотности желудочного сока, что особенно нежелательно у пациентов с язвенной болезнью [425]. В целом, холинергические побочные явления имеют тенденцию к убыванию в течение первых 2–4 дней приема. Данные побочные явления чаще всего проходят при снижении дозировки препарата или замене на другой препарат. Данные мета-анализа 26 исследований антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* свидетельствуют о том, что наименьшей частота возникновения таких побочных эффектов как головокружение, тошнота, рвота и потеря массы тела является при использовании донепезила [424].

С учетом основных фармакологических свойств, препараты из группы антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* с осторожностью назначают при сопутствующей кардиальной аритмии, синдроме слабости синусового узла, нарушении проводимости (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада), бронхиальной астме, обструктивных заболеваниях легких, язвенной болезни желудка. Следует соблюдать осторожность при назначении их больным, предрасположенным к обструкции мочевыводящих путей и эпилепсии, а также во время проведения наркоза или на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Препараты данной группы не назначают в сочетании с соединениями с холинолитическим, холиномиметическим действием, а также с другими препаратами, блокирующими действие холинэстеразы. Основным противопоказанием для назначения антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* являются гиперчувствительность и тяжелые нарушения функции печени (см. Приложение А3).

Мемантин**

Единственный представитель препаратов для лечения деменции, в основе действия которого лежит селективное блокирование глутаматных NMDA-рецепторов. Это первый препарат, не относящийся к группе антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)*, применение которого продемонстрировало регресс и замедление когнитивного и функционального снижения пациентов с БА. Его применение уменьшает повреждающее действие глутамата на ацетилхолинергические нейроны и, таким образом, способствует их большей выживаемости. Кроме того, мемантин** способствует оптимизации синаптической передачи в глутаматергических синапсах, что также имеет большое значение для нормального когнитивного функционирования.

- Мемантин** в средней суточной дозе 20 мг рекомендуется пациентам с умеренной и тяжелой деменцией при БА для уменьшения выраженности как когнитивных, так и других нервнопсихических нарушений [371,372,404,426].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Мемантин** в средней суточной дозе 20 мг рекомендуется пациентам с легкой деменцией при БА для уменьшения выраженности когнитивных нарушений [368,371–373,404].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: в большом количестве рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований получены доказательства эффективности мемантина** при БА на стадиях умеренной и тяжелой деменции [370,426], что послужило основанием для широкого использования мемантина** у подобных пациентов. Дальнейшие исследования показали положительное влияние на когнитивные функции также при его применении на стадии лёгкой деменции при БА [368,373], однако данные мета-анализов, оценивавшие эффективность мемантина** при БА, неоднозначны, что определяется как качеством самих мета-анализов, так и критериями включения в них исследований (РКИ, открытые исследования). Сравнение мемантина** с препаратами антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* с позиции безопасности показало его безусловное превосходство (мемантин** не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений, может применяться у пациентов с патологией печени и почек [427]). Учитывая также данные о возможных нейропротективных свойствах мемантина**, это подчеркивает возможную целесообразность как можно более раннего его назначения, однако для подтверждения этой гипотезы требуются должным образом спланированные долгосрочные исследования.

Рекомендованная начальная доза мемантина** составляет 5 мг/сут с увеличением ее на 5 мг/сут еженедельно до достижения дозировки 20 мг/сут. При прогрессировании заболевания возможно достижение максимальной суточной дозы 30 мг [423]. В целях улучшения приверженности терапии и максимального упрощения приема препарата разработана форма стартовой упаковки мемантина**, в которую входит набор таблеток с разными дозировками на каждую неделю периода титрования дозы с переходом на последующий прием препарата в дозе 20 мг один раз в стуки (в РКИ была подтверждена эквивалентность режимов дозирования с однократным приемом 20 мг в сутки или приемом мемантина** в дозе 10 мг два раза в сутки [428]).

Мемантин** хорошо переносится, иногда могут возникать головокружение, головная боль, беспокойство, повышенная возбудимость, сонливость, ощущение «тяжести» в голове, тошнота, запор. Все побочные явления дозозависимы и при их возникновении необходимо более медленное наращивание дозы. Поскольку мемантин** выводится преимущественно через почки, у пациентов с нарушенной почечной функцией должны применяться более низкие дозы препарата [423]. Препарат противопоказан при индивидуальной повышенной чувствительности к действующему веществу или вспомогательным ингредиентам.

Комбинированная терапия

Антихолинэстеразные средства **(ИХЭ)** и мемантин** воздействуют на различные фармакологические мишени и не вступают в межлекарственное взаимодействие, поэтому их можно назначать одновременно. Доступные данные мета-анализов комбинированной терапии свидетельствуют об отсутствии нарастания частоты нежелательных эффектов при сочетании различных антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* и мемантина** по сравнению с монотерапией данными препаратами. Комбинированная терапия наиболее целесообразна при недостаточной эффективности или «истощении» эффекта монотерапии у пациентов с умеренной или тяжелой деменцией, ассоциированной с БА.

- Пациентам с тяжелой или умеренно тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера рекомендуется назначение комбинированной терапии мемантином** и антихолинэстеразными средствами (ИХЭ) [404,421,429–435].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Опубликованные данные рандомизированных исследований показывают, что комбинация мемантина** и антихолинэстеразных средств *(ИХЭ)* более эффективна в отношении влияния на когнитивные, поведенческие и социальные функции, чем монотерапия. Наиболее изученной является терапия комбинацией мемантина** и донепезила. Данные исследований комбинации мемантина** с другими антихолинэстеразными средствами *(ИХЭ)* характеризуются существенной неоднородностью, что требует дополнительного изучения. Решение вопроса о конкретной комбинации в каждом отдельном случае осуществляется в индивидуальном порядке с учётом эффективности и переносимости [436].

Адъювантная терапия

При лечении БА в дополнении к базисной терапии были предложены многочисленные препараты с ноотропными, сосудистыми, метаболическими, нейротрофическими свойствами, однако абсолютное большинство из них имеют крайне низкую доказательную базу и требуют дополнительных должным образом организованных исследований для того, чтобы рекомендовать их к клиническому использованию. Это особенно важно, учитывая, что каждый дополнительный препарат при БА повышает риск полипрагмазии и ассоциированных с этим негативных последствий, снижает комплаенс и может существенно увеличивать затраты на лечение. Среди всех препаратов наиболее обоснованным при деменции альцгеймеровского типа может считаться назначение препарата Церебролизин** и стандартизированного гинкго двулопастного листьев экстракта в дополнении к основной терапии антихолинэстеразными средствами *(ИХЭ)*.

Церебролизин**

Препарат представляет собой комплекс биологически активных олигопептидов (20–25%) и аминокислот (75–80%), полученных из головного мозга свиньи. Механизм действия препарата Церебролизин** подобен естественным нейротрофическим факторам и связан со способностью активировать эндогенные защитные механизмы. Нейропротективное действие препарата Церебролизин** проявляется в снижении эксайтотоксичности, инактивации образования свободных радикалов, подавлении воспалительного ответа, уменьшении отека и торможении процессов апоптоза и некроза.

- Пациентам с легкой и умеренной стадиями деменции при болезни Альцгеймера рекомендуется назначение препарата Церебролизин** в качестве адъювантной терапии для использования в сочетании с базисными препаратами для лечения деменции [437–439].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: мета-анализ применения препарата у пациентов с легкой и умеренной стадиями деменции при БА в дозе 30 мл в день в течение 4 нед продемонстрировал положительный эффект в отношении когнитивных функций и общего положительного влияния (оценивавшегося по суммарной динамике когнитивного статуса и общему клиническому улучшению) [438]. Назначение препарата Церебролизин** достоверно уменьшает число нон-респондеров при терапии антихолинэстеразными средствами *(ИХЭ)* [439]. В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании препарата Церебролизин** и донепезила было показано, что наилучшие результаты вмешательства отмечались в группе комбинированной терапии [437]. У больных с БА рекомендованы следующие дозировки [438]: деменция легкой и средней степени — 20–30 мл в день в течение 4 нед (5 раз в неделю, то есть 20 инфузий на курс) внутривенно капельно, повторные курсы через 6 мес. Начальные дозы препарата рекомендуется постепенно повышать с 1-го по 3-й день от 5 до 30 мл в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида**.

#Гинкго двулопастного листьев экстракт

- Для стабилизации и замедления прогрессирования когнитивных и поведенческих расстройств у пациентов с УКР, легкой и умеренной степенью деменции при БА рекомендуется длительный (22–26 недель) прием #гинкго двулопастного листьев экстракта в дозировке 240 мг/сутки, как в виде монотерапии при непереносимости прочих базисных препаратов для лечения деменции, так и в виде адъювантной терапии [358,440–444].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: все исследования гинкго двулопастного листьев экстрата при БА проводились с использованием стандартизированного экстаркта EGb761 в дозе 240 мг/сут. Переносимость препарата была хорошей, долгосрочный прием высоких доз гинкго двулопастного листьев экстракта не был ассоциирован с повышенным риском осложнений, в частности геморрагического характера. Выраженность побочных явлений не отличалась от плацебо. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях было показано положительное влияние не только на когнитивные функции, но и на выраженность поведенческих расстройств, а также на улучшение функционального статуса и уменьшение степени нагрузки на лиц, осуществляющих уход за пациентом с деменцией. Применение при БА относится к незарегистрированным показаниям, но эффективность и безопасность подобной терапии подтверждается многочисленными исследованиями [358,440–444], препарат принимается

внутрь по схеме 80 мг 3 раза в сутки или 120 мг 2 раза в сутки, терапия должна быть длительной (в исследованиях препарат принимался на протяжении 22–26 недель) с регулярной оценкой необходимости ее продолжения.

Симптоматическая терапия некогнитивных нервнопсихических расстройств

Симптоматическая терапия ННПР проводится в соответствии с общими положениями их терапии у пациентов с КР (см. раздел 3.1). Следует учитывать позитивное влияние на некогнитивные нарушения (включая поведенческие, психотические, аффективные симптомы и нарушения сна) базисных препаратов для лечения деменции, а также высокую эффективность и безопасность немедикаментозных методов, что определяет необходимость их первоочередного использования при коррекции ННПР.

3.3 Лечение сосудистых когнитивных расстройств

Лечение пациентов с СКР зависит от тяжести и патогенетического варианта КР. Основные принципы ведения пациентов с недементными формами СКР представлены в разделе 3.1. Вне зависимости от стадии заболевания ключевым моментом является устранение или минимизация эффектов основного сосудистого цереброваскулярного заболевания, например, профилактика повторных эпизодов ОНМК у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Базисные препараты для лечения пациентов с сосудистой деменцией в целом аналогичны терапии БА, схема их применения описана в табл. 11 (см. раздел 3.1). Кроме того, учитывая патогенез СКР для клинического применения обсуждаются различные лекарственные средства с вазоактивными, метаболическими и ноотропными свойствами, однако уровень достоверности доказательств эффективности и безопасности большинства из них не позволяет включить их в клинические рекомендации (см. обсуждение ниже).

- Рекомендуется назначение антигипертензивной терапии у пациентов с СКР с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования когнитивного дефекта [445–447].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: артериальная гипертензия является важным фактором риска СКР, в то же время, данные по антигипертензивной терапии у подобных пациентов неоднородны и малочисленны, кроме того, необходимость подобной терапии у лиц старческого возраста (>80 лет) неоднозначна. У пациентов, перенесших инсульт, адекватная антигипертензивная терапия необходима для предотвращения повторных ОНМК и, таким образом, предотвращения усугубления имеющихся СКР и формирования СоД.

- У пациентов с постинсультными СКР в целях предотвращения прогрессирования когнитивных нарушений рекомендуется проведение вторичной профилактики инсульта в соответствии с актуальной клинической практикой [448,449].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: учитывая прямую взаимосвязь между развитием повторных инсультов и нарастанием тяжести постинсультных КР данная рекомендация является сильной. Объем вторичной медикаментозной профилактики ОНМК будет определяться его типом и профилем сопутствующих заболеваний.

- Для коррекции когнитивного дефицита и улучшения общего функционирования пациентам с сосудистой деменцией рекомендуется назначение мемантина** [450–453].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

*Комментарии: Целесообразность применения мемантина** связана с повышением активности глутаматергической системы в условиях ишемии и гипоксии. Терапия мемантином** способствует уменьшению выраженности типичных для СКР клинических проявлений, включая нарушение концентрации внимания и нейродинамические расстройства. В систематическом обзоре исследований с анализом различных патогенетических вариантов СКР было показано, что эффективность мемантина** может быть выше при подкорковом типе СоД. Средняя терапевтическая доза, в которой препарат изучался в рамках РКИ, составляет 20 мг/сут. Препарат имеет лучшую переносимость по сравнению с антихолинэстеразными средствами*

*(ИХЭ). Кроме того, мемантин** может быть препаратом выбора у пациентов с СКР, учитывая токсические эффекты антихолинэстеразных средств (ИХЭ) со стороны сердечно-сосудистой системы.*

- Для коррекции когнитивного дефицита пациентам с сосудистой деменцией рекомендуется назначение антихолинэстеразных средств (ИХЭ)[450,451,454].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Применение холинергических препаратов базируется на данных о наличии ацетилхолинергической недостаточности при сосудистой деменции и роли данного нейротрансмиттерного дефицита в формировании когнитивных нарушений [455]. Причиной развития ацетилхолинергической недостаточности является характерное для церебральной микроангиопатии поражение перивентрикулярного белого вещества, в котором проходят основные ацетилхолинергические проводники в кору мозга из ядра Мейнерта.

- Для уменьшения выраженности когнитивной дисфункции и улучшения повседневной активности пациентам с СоД рекомендуется назначение #гинкго двулопастного листьев экстракта в дозе 240 мг/сут [456–459].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: учитывая то, что препараты листьев Гинкго Билоба представляют собой экстракт лекарственного растения, для гарантии должного содержания активных фармацевтических ингредиентов и минимизации риска повышенного содержания токсических компонентов в препарате экстрат должен быть стандартизирован. Большинство исследований эффективности и безопасности препаратов на основе экстракта листьев Гинкго Билоба при деменциях были выполнены с применением стандартизированного гинкго двулопастного листьев экстракта, изучение терапии в дозах от 120 до 240 мг/сут показало наличие дозозависимых эффектов со стороны когнитивного и функционального статусов при хорошей общей переносимости. Отдельных исследований терапии гинкго двулопастного листьев экстрактом при СоД не проводилось, однако в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований гинкго двулопастного листьев экстракта при деменции легкой или умеренной выраженности в изучаемую популяцию наряду с БА входили пациенты с СоД, таким образом, полученные результаты требуют осторожности при интерпретации.

Другие препараты с вазоактивными, метаболическими, антиоксидантными или ноотропными свойствами, предложенные для лечения СКР:

- *Депротеинизированный гемодериват крови телят: в одном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов перенесших инсульт было показано положительное влияние продолжительной данной терапии на выраженность постинсультных КР, кроме того, данный препарат испытывался в многочисленных исследованиях терапии хронической цереброваскулярной недостаточности и при недементных формах СКР, однако методологические особенности и низкое качество исследований, а также высокий риск систематических ошибок не позволяют сделать вывод об оптимальном режиме дозирования указанного препарата и сроках терапии при СКР [460–464].*
- *Церебролизин**: согласно имеющимся данным исследований препарата Церебролизин** у пациентов с легкой и умеренной СоД, курсовое применение препарата оказывает благоприятные эффекты со стороны когнитивной сферы и характеризуется хорошей переносимостью. В то же время, имеющиеся исследования терапии препаратом Церебролизин** при СоД крайне разнородны, имеют низкое качество и не позволяют судить о клинической значимости полученных результатов, а также определить оптимальный режим дозирования [465].*
- *Ницерголин: в двух небольших плацебо-контролируемых исследованиях ницерголина в дозе 60 мг/сут у пациентов с мультиинфарктной деменцией с продолжительностью терапии до 6 месяцев было показано положительное влияние данного препарата в виде уменьшения выраженности когнитивной дисфункции как по стандартным нейропсихологическим шкалам, так и по общему клиническому впечатлению. Однако, полученные результаты требуют проверки в должным образом организованных клинических испытаниях [466,467].*
- *Пентоксифиллин: в мета-анализе двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований терапии СоД была отмечена тенденция к уменьшению выраженности когнитивной дисфункции под влиянием терапии пентоксифиллином, однако методологические ограничения не позволяют транслировать полученные результаты на рутинную клиническую практику [468].*

- *Идебенон: применение ибеденона в дозе 90 мг/сут в различных клинических условиях у пациентов с различными типами КР, в том числе хроническими ЦВЗ и мультиинфарктной деменцией, показало эффективность в виде уменьшения нарушений памяти, внимания, речевой и зрительно-пространственных функций. Однако методологические ограничения и высокая вероятность систематических ошибок не позволяют судить о клинической значимости и важности полученных результатов [469–472].*
- *Цитиколин: в отдельных открытых сравнительных исследованиях были показаны благоприятные эффекты цитиколина со стороны когнитивной сферы (преимущественно управляющих функций) у пациентов с недементными СКР, а также у пациентов, впервые перенесших ОНМК; терапия цитиколином отличалась хорошей переносимостью. В то же время, в небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Cohen и соавт. (2003), у пациентов с СоД при терапии цитиколином в течение 1 года не было получено различий как по темпам прогрессирования КР, так и по динамике нейровизуализационных изменений [473–475].*

Кроме перечисленных выше, традиционно при лечении СКР применяют и многие другие сосудистые, метаболические и нейротрофические лекарственные средства, однако должным образом организованных исследований их эффектов и переносимости у пациентов с КР не проводилось, таким образом, это не позволяет сделать вывод о возможности их использования в клинической практике.

Учитывая значительное место в клинической картине СКР других симптомов, включая двигательные, особенно на стадии СоД, требуется их активное выявление и своевременное лечение.

Экстрапирамидные нарушения у пациентов с ЦВЗ, в тяжелых случаях достигающие степени сосудистого паркинсонизма, в ряде случае можно облегчить применением допаминергических препаратов, в частности препаратами на основе леводопы, однако выраженность клинического ответа сильно варьирует, и в целом хороший ответ на терапию отмечается не чаще чем в 30% случаев [476]. Нарушения ходьбы и равновесия, которые являются основным проявлением двигательных расстройств при ДЭ, зачастую мало изменяются под воздействием препаратов на основе леводопы даже при полученном клиническом ответе в виде значительного уменьшения мышечной ригидности и гипокинезии, что объясняется мультимодальным поражением нейротрансмиттерных систем, лежащим в основе дизбазии. Таким образом, коррекция постуральных нарушений и нарушений ходьбы должна включать не только фармакологические методы, но и возможные немедикаментозные подходы (сведения по двигательной реабилитации пациентов с деменцией также приведены в разделе 4). Среди нефармакологических методов лечения двигательных нарушений, ассоциированных с ЦВЗ, одним из наиболее многообещающих является метод ТКМС. Предполагается, что точкой приложения ТКМС являются процессы нейропластичности, повторная магнитная стимуляция нервных структур способствует активации процессов ремоделирования нейрональной сети. Терапевтические возможности различных режимов ТКМС у пациентов, перенесших инсульт, были изучены в отношении разных синдромов, включая нарушения ходьбы, спастичность, нарушения речи, постинсультные болевые синдромы; в целом в большинстве клинических ситуаций метод показал свою эффективность и безопасность [477]. Кроме того, в когортном исследовании с изучением эффектов повторных сеансов ТКМС у пациентов с сосудистым паркинсонизмом было продемонстрировано статистически значимое уменьшение выраженности двигательных нарушений при сопутствующем улучшении общего состояния как по оценке исследователя, так и самих пациентов, побочных эффектов в проведенном исследовании не отмечалось [478], однако для определения оптимальных протоколов применения ТКМС в рутинной клинической практике требуется проведение дополнительных исследований.

- При ассоциации СКР с сосудистым паркинсонизмом для уменьшения выраженности двигательных нарушений рекомендуется пробная терапия препаратами, содержащими леводопу [479].

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: наибольший ответ на терапию отмечается при наличии очаговых изменений на МРТ головного мозга в проекции нигростриальных путей, однако даже в этом случае частота хорошего ответа на терапию препаратами на основе леводопы существенно ниже, чем у пациентов с идиопатической БП. Средняя эффективная доза леводопы в составе комбинированных препаратов составляет 300–450 мг/сут, хотя у отдельных пациентов ответ был получен при использовании субмаксимальных и максимальных суточных доз (до 1000

мг леводопы). Учитывая сопутствующие когнитивные и поведенческие нарушения, следует иметь в виду возможный риск развития эпизодов спутанности сознания, психомоторного возбуждения и даже усугубления постуральных расстройств.

- У всех пациентов с СКР с сопутствующими нарушениями ходьбы и равновесия рекомендуется комплексный подход с профилактикой падений в соответствии с общими принципами, используемыми в гериатрической практике [480–482].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: нарушения ходьбы и равновесия ассоциированы с высоким риском падений и сопутствующим резким ухудшением состояния пациента и повышенным риском неблагоприятных исходов. Зачастую, помимо расстройств ходьбы высокого уровня, отражающих проявления ЦВЗ, на выраженность двигательных расстройств у пациента оказывают влияние и другие факторы, включая заинтересованность периферической нервной системы, дефицит зрения и слуха, заболевания опорно-двигательного аппарата, побочные эффекты сопутствующей лекарственной терапии, включая развитие ортостатической гипотензии, что требует проведения комплексной гериатрической оценки и разработки индивидуальной программы реабилитации пациента. Более подробно тактику ведения пациентов с высоким риском падений см. в Клинических рекомендациях Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Падения и переломы у пациентов пожилого и старческого возраста», 2020 г.[1]

3.4 Лечение смешанных когнитивных расстройств (смешанной деменции)

Принципы ведения пациентов схожи с таковыми при БА и СКР. Весомый вклад ЦВЗ в развитии КР смешанного генеза, требует коррекции сосудистых факторов риска в соответствии с принципами, описанными в разделах 3.1 и 3.3 [56].

Базисное лечение когнитивных нарушений проводится в соответствии с общими рекомендациями для КР и направлено на коррекцию нейромедиаторных нарушений, в первую очередь – холинергических и глутаматергических [483,484], однако существующая доказательная база по медикаментозной терапии пациентов со смешанной деменцией ограничена единичными исследованиями. Учитывая, что базисная противодементная терапия БА и СоД имеет не слишком существенные различия обе группы препаратов (как антихолинэстеразные средства, так и мемантин**) могут быть использованы при лечении СмД в стандартных дозировках. Выбор препарата будет определяться ведущей патологией (см. разделы 3.2 и 3.3) [56]. Учитывая более агрессивное течение сосудисто-нейродегенеративной деменции, зачастую наибольшие преимущества обеспечивает полимодальная комбинированная терапия с одновременным назначением мемантина** и антихолинэстеразных средств.

В качестве адъювантной терапии СоД, также, как и для лечения СКР в целом, предложено использование различных препаратов с сосудистым, метаболическим и ноотропным действием (см. раздел 3.3), однако уровень доказательности данных является низким, что не позволяет сделать однозначного вывода о целесообразности такой терапии. Одной из наиболее многообещающих при лечении КР смешанного генеза является группа донаторов холина, к которым относятся цитиколин и холина альфосцерат. У пациентов с легкой и умеренной стадиями деменции при БА с сосудистым компонентом было выполнено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с добавлением холина альфосцерата к терапии донепезилом, промежуточные результаты которого указывали на эффективность комбинированной терапии с позиции улучшения как когнитивного, так и функционального, а также психического статуса пациентов [485], однако итоговые результаты исследования опубликованы не были.

3.5 Лечение лобно-височной деменции

Клиническая эффективность базисной противодементной терапии и средств симптоматической терапии при ЛВД имеет крайне низкую доказательную базу. Более значимый акцент в настоящее время делается на немедикаментозные методы лечения, которые показывают более высокую эффективность, в том числе и по данным систематизированных обзоров. Ведение пациентов с грубым нарушением поведения и/или

речевой функции является комплексной междисциплинарной проблемой, помимо подбора консервативной терапии лечение должно включать логопедический тренинг, оккупационную терапию и психотерапию, использование стратегий, направленных на компенсацию утраченных функций

- В качестве начальной стратегии коррекции поведенческих симптомов при повЛВД рекомендуется рассмотреть немедикаментозные методы [486–490].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: в качестве поведенческой терапии может выступать хобби пациента, возвращение его к прежним увлечениям. Согласно наблюдательным исследованиям «переключение» внимания зачастую позволяет добиться значительного уменьшения несоответствующего и неподходящего ситуации поведения, уменьшить импульсивность и расторможенность. Некоторые исследования показывают эффективность «рутинизации поведения», когда поведенческие и двигательные стереотипии заменяются более подходящими в ответ на провоцирующий стимул. В этом случае очень важной задачей родственников и ухаживающих лиц является установить наличие таких нарушений, проанализировать их алгоритм и выявить пусковой фактор. В любом случае, учитывая возможную пользу при полном отсутствии рисков, этот метод может быть рекомендован для ведения пациентов с повЛВД.

- Пациентам с ЛВД с аффективными и поведенческими расстройствами для их коррекции рекомендуется назначение СИОЗС [491–497].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: большинство исследований СИОЗС при ЛВД имели открытый дизайн, в систематизированный обзор по эффективности антидепрессантов было включено только 2 плацебо-контролируемых исследования, однако полученный положительный эффект тразодона позволяет внести его в список рекомендованных препаратов для уменьшения поведенческих симптомов при ЛВД. Большинство исследований антипсихотиков для коррекции поведенческих нарушений, ассоциированных с ЛВД, показали негативные результаты, поэтому СИОЗС могут быть отнесены к первой линии терапии у пациентов с ЛВД. Недавние исследования по циталопраму также показали определенные позитивные эффекты, однако, принимая во внимание методологические недостатки (открытый дизайн, единичное клиническое наблюдение), данные доказательства эффекта терапии следует интерпретировать с осторожностью.

- Всем пациентам с ЛВД в качестве базисной противодементной терапии рекомендуется назначение #мемантина** 20 мг/сут. [498–501].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарий: К настоящему времени проведено несколько исследований [498–502] эффективности мемантина** у пациентов с ЛВД с плацебо-контролируемым и открытым дизайном. Исследование у пациентов с семантической деменцией с применением ПЭТ и динамическим наблюдением в течение 6 месяцев показало более частую стабилизацию состояния в группе мемантина**, по сравнению с контролем. Более выраженный эффект был отмечен у пациентов с более тяжелыми поведенческими симптомами. Однако, принимая во внимание методологические недостатки (открытый дизайн, небольшое количество плацебо-контролируемых исследований с небольшим числом участников), требуется подтверждение полученных результатов в должным образом организованных РКИ.*

- У пациентов с ЛВД не рекомендуется назначение антихолинэстеразных средств (ИХЭ) в качестве базисной противодементной терапии [503–508].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: данные об эффективности антихолинэстеразных средств (ИХЭ) противоречивы, кроме того, в части исследований было показано ухудшение состояния пациентов с усугублением двигательных нарушений и провокацией спутанности, что не позволяет рекомендовать антихолинэстеразные средства (ИХЭ) к применению при ЛВД.

- Использование атипичных нейролептиков (антипсихотиков) у пациентов с ЛВД рекомендуется только при поведенческих и психотических симптомах, вызывающих выраженный дистресс [509–514].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

*Комментарий: не проведено ни одного исследования эффективности и безопасности применения антипсихотиков у пациентов с ЛВД. Имеются отдельные серии наблюдений с хорошей эффективностью рисперидона**, арипипразола в отношении поведенческих симптомов, однако это не позволяет рекомендовать их к применению с учетом увеличения риска смерти у пациентов с деменций в 1,5 раза, даже при применении атипичных форм нейролептиков (антипсихотиков). Назначение нейролептиков (антипсихотиков) может быть оправдано только тогда, когда ожидаемая польза превышает объективные риски. Терапия антипсихотиками всегда должна начинаться с минимальных доз с постепенным наращиванием до эффективной, а при купировании острой симптоматики должна быть предпринята попытка их постепенной отмены. Предпочтение атипичным нейролептикам (антипсихотикам) продиктовано частым сочетанием с экстрапирамидной симптоматикой и риском ухудшения этих проявлений.*

- Для коррекции сопутствующих симптомов паркинсонизма у пациентов с ЛВД рекомендуется использование только препаратов на основе леводопы в минимально эффективной дозе [140,515,516].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: систематизированного изучения противопаркинсонической терапии при ЛВД не проводилось. Большинство исследований не подтверждают какой-либо эффективности антипаркинсонических препаратов. Однако, согласно данным от 2016 г. [140], 37,2% пациентов с наследственными формами ЛВД оказались чувствительны к препаратам на основе леводопы, с хорошим ответом у 15,2% пациентов, что делает целесообразным пробное назначение дофаминергической терапии у пациентов с ЛВД. Учитывая сочетание с деменцией, поведенческими и психотическими нарушениями, коррекция двигательных нарушений может проводиться только препаратами на основе леводопы.

3.6 Лечение деменции с тельцами Леви

Патогенетическая терапия ДТЛ к настоящему моменту не разработана. Перспективной представляется разработка препаратов, тормозящих агрегацию альфа-синуклеина, воздействующих на процессы апоптоза или аутофагии, оказывающих противовоспалительное действие, однако, данных о клинической эффективности нет, все препараты находятся на 1 и 2 фазах испытаний. К настоящему моменту лечение сводится к назначению симптоматической терапии. Учитывая гетерогенность клинических симптомов ДТЛ, назначение любого препарата должно проводиться только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможный риск для пациента, что требует очень аккуратного и взвешенного подхода. Основными направлениями лечения ДТЛ являются: коррекция когнитивных и вегетативных расстройств, аффективных нарушений, психотических симптомов, синдрома паркинсонизма. Существенная проблема лечения, отражающая сложные нейрохимические коллизии при ДТЛ, заключается в том, как ослабить симптомы паркинсонизма, не усиливая психические и прежде всего психотические расстройства, и наоборот, как корригировать психотические нарушения, не вызывая ухудшения двигательных. Планируя симптоматическую терапию, нужно правильно выбрать терапевтическую мишень, воздействие на которую возымеет оптимальное действие на качество жизни пациентов и их родственников.

Лечение когнитивных нарушений

- Для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с ДТЛ в качестве препаратов первой линии рекомендуется использовать антихолинэстеразные средства (ИХЭ) [404,517–521].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: снижение когнитивных функций при ДТЛ напрямую коррелирует со степенью холинергического дефицита, что подтверждается данными нейровизуализации. Поэтому холинергическая терапия может считаться базовой в лечении ДТЛ, а антихолинэстеразные

средства *(ИХЭ) – препаратами выбора. Эффективность* антихолинэстеразных средств *(ИХЭ) подтверждена в крупных мета-анализах, причем это касается влияния не только на когнитивные, но и на другие нейропсихиатрические расстройства. По степени эффективности достоверных различий между ривастигмином**, галантамином** и донепезилом установлено не было. Количество нежелательных побочных эффектов в группах донепезила и галантамина было сопоставимо с группой плацебо, что говорит об их хорошей переносимости и безопасности. По данным мета-анализа при применении ривастигмина** отмечено достоверно большее количество нежелательных явлений, однако, это связано с включением в анализ различных лекарственных форм: капсул, раствора и трансдермальной терапевтической системы. Отмечено, что применение ривастигмина** в наиболее популярной в клинической практике форме в виде пластыря ассоциировано со значительно более низкой частотой нежелательных явлений, чем при использовании пероральных препаратов, что не позволяет считать различия по переносимости между 3-мя основными* антихолинэстеразными средствами *(ИХЭ) достоверными. Титрация* антихолинэстеразных средств *(ИХЭ) должна осуществляться постепенно с начальных доз до достижения «целевой» эффективной дозы (см. табл. 11). При недостаточном эффекте целевой дозы возможно увеличение ее до максимальной.*

- Для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с ДТЛ в случае непереносимости или недостаточной эффективности антихолинэстеразных средств (ИХЭ) рекомендуется назначение #мемантина** как в виде монотерапии, так и в комбинации с антихолинэстеразными средствами (ИХЭ) [517–519,522].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

*Комментарий: ДТЛ не относится к зарегистрированным показаниям для мемантина**, однако эффективность и безопасность мемантина** у подобных пациентов доказана по результатам мета-анализов РКИ, хотя препарат и уступает по эффективности* антихолинэстеразных средств *(ИХЭ). У мемантина** минимальное количество противопоказаний, а переносимость и безопасность сопоставима с плацебо, что делает его препаратом выбора в случае противопоказаний к назначению* антихолинэстеразных средств *(ИХЭ). Титрация должна осуществляться более медленно, чем при болезни Альцгеймера, начиная с 5 мг и увеличением на 5 мг 1 раз в 1–2 недели до достижения целевой дозы в 20 мг. Прием препарата продолжается до тех пор, пока польза от его применения преобладает над возможными рисками.*

- Для коррекции флуктуаций при недостаточном эффекте антихолинэстеразных средств (ИХЭ) и мемантина** могут применяться малые дозы атипичных нейролептиков (антипсихотиков) [94,395,523,524].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: оценка эффективности противодементной терапии должна осуществляться на регулярной основе не реже одного раза в 6 месяцев или в зависимости от изменения состояния пациента.

Коррекция психотических нарушений

- При развитии психотических нарушений у пациентов с ДТЛ рекомендуется: 1) выявление и коррекция провоцирующих факторов: (инфекции, дегидратации, метаболических нарушений, соматических заболеваний и др.); 2) снижение дозы и/или отмена некоторых антипаркинсонических препаратов [94,395,524].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

*Комментарий: при отмене антипаркинсонических препаратов необходимо стараться не допустить усиления симптомов паркинсонизма. В первую очередь рекомендуется отменить препараты с высоким психотогенным потенциалом и низкой противопаркинсонической активностью (препаратов с холинолитическими свойствами, селегилина, амантадина**, стимуляторов допаминовых рецепторов, ингибитора катехол-О-метилтрансферазы). В последнюю очередь снижается доза препаратов, содержащих леводопу, однако полной отмены леводопы следует избегать в связи с высоким риском развития акинетического криза.*

- В отсутствии противопоказаний для коррекции психотических нарушений у пациентов с ДТЛ рекомендуется использовать антихолинэстеразные средства (ИХЭ) [518,519,524].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: по результатам мета-анализов антихолинэстеразных средств *(ИХЭ) достоверно уменьшают выраженность зрительных галлюцинаций и других психотических нарушений, а также снижают риск их развития. Учитывая высокий риск назначения нейролептиков (антипсихотиков) ввиду гиперчувствительности к этой группе препаратов у пациентов с ДТЛ, коррекция психотических нарушений должна начинаться с назначения базисной противодементной терапии с учетом противопоказаний к назначению* антихолинэстеразных средств *(ИХЭ): тяжелая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, тяжелый бронхообструктивный синдром, неконтролируемая эпилепсия. Эффект препаратов проявляется в течение 1–3 месяцев.*

- В острых ситуациях, сопровождающихся выраженным возбуждением, угрозой жизни и здоровья как самого пациента, так и окружающих, рекомендуется применение малых доз атипичных нейролептиков (антипсихотиков) – #клозапина или #кветиапина**; применение других атипичных или типичных нейролептиков (антипсихотиков) не рекомендуется [509,523,525–533].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

*Комментарий: #Кветиапин** и #клозапин являются наиболее изученными атипичными нейролептиками (антипсихотиками), применяющимися при ДТЛ. Рекомендуется начинать терапию с самых минимальных доз: #клозапин – стартовая доза 6,25 мг на ночь с постепенным увеличением при необходимости до 12,5 мг/сут (в виду угрозы агранулоцитоза рекомендуется контроль лейкоцитов раз в неделю в течение как минимум 6 месяцев) [531]; #кветиапин** – стартовая доза 12,5 мг на ночь с постепенным увеличением при необходимости до 25–75 мг/сут (может провоцировать артериальную гипотензию и требует контроля АД) [532]. Назначение антипсихотиков должно происходить только тогда, когда не удается добиться коррекции симптомов другими подходами (назначение* антихолинэстеразных средств *(ИХЭ), мемантина** и применение немедикаментозных методов). Вследствие гиперчувствительности к нейролептикам (антипсихотикам), назначение иных препаратов этой группы (помимо кветиапина** и клозапина), прежде всего типичных нейролептиков, не рекомендуется, так как использование даже их малых доз чревато резким ухудшением с развитием состояния, сходного со злокачественным нейролептическим синдромом или акинетическим кризом (при ДТЛ аналогичное состояние может быть также спровоцировано отменой леводопы, наркозом или интеркуррентным заболеванием).*

Лечение других нервнопсихических нарушений

Общие рекомендации по терапии депрессии и нарушений сна представлены в разделе 3.1. Далее рассмотрены только клинические ситуации, специфичные для ДТЛ.

- Для коррекции синдрома беспокойных ног, который может быть причиной инсомнии у пациентов с ДТЛ, рекомендуется восполнение дефицита железа, назначение препаратов на основе леводопы (#леводопа+[карбидопа], леводопа+[бенсеразин] до 200-250 мг леводопы на ночь[VKF1] , преимущественно в форме препаратов с замедленным высвобождением) или #габапентина (300 мг вечером) [534–536, 621-623].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: габапентин имеет доказанную эффективность и безопасность в терапии синдрома беспокойных ног в дозах до 800 мг/сут [537]. Применение габапентина для коррекции синдрома беспокойных ног при ДТЛ относится к незарегистрированным показаниям. Обзор применения габапентина для коррекции поведенческих и психических нарушений, ассоциированных с ДТЛ, указывает на хороший профиль переносимости и безопасности подобной терапии при обсуждаемой нозологии, что оправдывает применение препарата по данным показаниям [538].

- Для коррекции синдрома расстройств поведения в фазе сна с БДГ у пациентов с ДТЛ рекомендуются малые дозы клоназепама** и препараты мелатонина [392,539].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: нарушения поведения в фазе сна с БДГ достаточно часто требуют медикаментозной коррекции, поскольку они могут стать причиной самоповреждения у 33–65% пациентов с ДТЛ. Клоназепам должен назначаться пациентам с осторожностью, так как может способствовать ухудшению когнитивного статуса, увеличению риска падений. Рекомендовать прием клоназепама на ночь можно только тем пациентам, у которых риск получить тяжелые травмы во сне превышает риски ухудшить течение болезни. В качестве альтернативного метода, при противопоказаниях к применению клоназепама, можно использовать мелатонин, однако его эффективность в коррекции парасомнии значительно уступает клоназепаму.

- Для коррекции дневной сонливости у пациентов с ДТЛ рекомендуется применять немедикаментозные меры по нормализации сна, осуществлять коррекцию депрессии, ортостатической гипотензии и гипотензии после приема пищи, апноэ во сне, в крайних случаях следует рассмотреть возможность назначения препаратов с психостимулирующим действием [540–542].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: данные об использовании различных препаратов для коррекции избыточной сонливости противоречивы. Гигиена сна, налаживание оптимального циркадного ритма путем контроля времени ночного и дневного сна может способствовать уменьшению выраженности дневной сонливости. Ортостатическая гипотензия, как одна из возможных причин сонливости, обязательно должна быть исследована путем проведения ортостатической пробы и в случае ее выявления необходима ее коррекция немедикаментозными или медикаментозными методами. Необходимо убедиться, что пациент не принимает излишней дозы препаратов с седативным действием. Крайне редко гиперсомния бывает побочным эффектом антихолинэстеразных средств *(ИХЭ) и мемантина** и, при отсутствии других причин, может требовать снижения дозы или замены препарата.*

<u>Лечение вегетативных нарушений</u>

- Для коррекции ортостатической гипотензии у пациентов с ДТЛ в первую очередь рекомендуется использовать немедикаментозные методы (компрессионное белье/ бинтование нижних конечностей, коррекция водно-солевого режима, увеличение потребления воды до 2 л/сут (при отсутствии сердечной недостаточности), допустимая физическая активность) [543–547].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: коррекция ортостатической гипотензии при ДТЛ относится к важным задачам терапии, однако убедительной доказательной базы по эффективности того или иного метода нет. Несмотря на это, учитывая высокий риск падений у пациентов с ортостатической гипотензией, нарастание общей слабости и нетолерантность к физической активности, всем пациентам обязательно должны проводиться мероприятия по уменьшению выраженности данного вегетативного нарушения. Безопасность немедикаментозных методов делает их средствами выбора, даже в отсутствии подтвержденной эффективности.

- При неэффективности немедикаментозных методов для коррекции ортостатической гипотензии у пациентов с ДТЛ рекомендуется назначение флудрокортизона** (0,1–0,3 мг/ сут.) [544,548].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: не проведено ни одного исследования эффективности флудрокортизона у пациентов с ДТЛ. Однако некоторые положительные результаты, полученные у пациентов с болезнью Паркинсона, позволяют рекомендовать применение флудрокортизона для коррекции ортостатической гипотензии, но с низкой достоверностью рекомендаций. Прием необходимо начинать с дозы 0,05 мг через день с возможным увеличением до 0,1–0,3 мг в сутки под контролем артериального давления в положении лежа. При применении минералкортикоидов необходимо дополнительно назначать препараты калия. На протяжении всего периода терапии следует контролировать артериальное давление в положении лежа.

- При кардиоингибиторном варианте синдрома каротидного синуса, вызывающем падения и обмороки не менее 1 раза в 2 мес, рекомендуется имплантация кардиостимулятора [549,550].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Для коррекции проявлений гиперактивного мочевого пузыря (особенно никтурии) рекомендуется использовать препараты с периферическим М-холинолитическим действием: троспия хлорид (15 мг 3 раза в сутки) или препарат, блокирующий бета3-адренорецепторы, мирабегрон (25–50 мг вечером) [551–554,618–620].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

*Комментарии: применение солифенацина**, оксибутинина, толтеродина способно ухудшить когнитивные нарушения за счет центрального холинолитического действия.*

- При гастропарезе и нарушении перистальтики кишечника у пациентов с ДТЛ рекомендуется применение домперидона в дозе 10 мг 2–3 раза в день [544].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: при назначении домперидона следует помнить о возможности удлинения интервала QT, что требует контроля электрокардиограммы у пациентов из группы риска (сопутствующие заболевания сердца, прием других лекарственных препаратов, способствующих удлинению QT).

- Для коррекции запоров у пациентов с ДТЛ рекомендуется поддержание достаточной двигательной активности, потребления достаточного объема жидкости и пищевых волокон, применение слабительных средств с ротацией препаратов с разным механизмом действия [544,554].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Лечение паркинсонизма

- Для коррекции синдрома паркинсонизма у пациентов с ДТЛ рекомендуется использовать препараты на основе леводопы [94,555–562].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: синдром паркинсонизма относится к одним из ключевых критериев ДТЛ. Примерно у 30% пациентов с ДТЛ отмечается хороший клинический отклик на назначение препаратов на основе леводопы в дозе около 300 мг/сут. Дальнейшее увеличение дозы может провоцировать побочные действия, прежде всего в психической сфере, а также нарушения сна и дневную сонливость, усугубление ортостатической гипотензии, но и приносить дополнительный эффект. С другой стороны, резкое снижение дозы или отмена леводопы (при ее неэффективности) может провоцировать острую декомпенсацию со значительным усилением симптомов паркинсонизма, тяжелым псевдобульбарным синдромом, длительной спутанностью сознания, которые могут привести к летальному исходу. Применение других антипаркинсонических препаратов у пациентов с ДТЛ не рекомендуется ввиду повышенного риска ухудшения психического статуса.

- При развитии острой декомпенсации с резким нарастанием двигательных, нервнопсихических и вегетативных симптомов по жизненным показаниям рекомендуется экстренная госпитализация больных в медицинские учреждения, имеющие реанимационные отделения и/или отделения интенсивной терапии. В период острой декомпенсации больным должна проводится терапия препаратами на основе леводопы, при ее неэффективности совместно с леводопой возможно парентеральное применение амантадина** (100–200 мг в/в капельно 1–2 раза в день), но следует учитывать возможность появления или усиления психотических нарушений. Необходимы меры по нормализации температуры тела, восстановлению водно-электролитного баланса, предупреждению тромбозов, инфекций [563].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Под острой декомпенсацией понимается внезапное нарастание симптомов паркинсонизма, сопровождающееся существенным ограничением функциональных

возможностей пациента и сохраняющееся более 24 часов, несмотря на продолжение или возобновление привычной для пациента антипаркинсонической терапии. К основным причинам декомпенсации относятся: отмена или резкое снижение дозы антипаркинсонических препаратов, приём средств, блокирующих дофаминовые рецепторы, и средств с седативным действием; инфекция и другие интеркуррентные заболевания; заболевания желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания; оперативные вмешательства, травмы, дегидратация и другие метаболические нарушения. Иногда декомпенсация развивается в силу неясных причин («спонтанные» декомпенсации).

Клинические проявления декомпенсации включают:

- нарастание признаков паркинсонизма – гипокинезии, ригидности, постуральной неустойчивости;

- нарушение речи и глотания;

- психические расстройства (бред, галлюцинации, спутанность сознания);

- вегетативная нестабильность (нарушение сердечного ритма, терморегуляции, моторики ЖКТ, мочеиспускания);

- соматические осложнения (присоединение легочной инфекции или инфекции мочевых путей, тромбоза глубоких вен);

- лабораторные изменения (лейкоцитоз, повышение уровня КФК крови).

---

[1] URL: http://rgnkc.ru/images/pdf_documets/padenie_i_perelomy_19012020.docx.pdf

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Пациенты с деменцией нуждаются в длительной реабилитации в связи со снижением уровня функциональной активности и наличием зависимости от посторонней помощи.

Реабилитация должна включать мероприятия по физической активности, поддержанию пищевого статуса, социальной адаптации, подбору средств и методов, адаптирующих окружающую среду к функциональным возможностям пациента и (или) функциональные возможности пациента к окружающей среде [564]. Очень важна работа с родственниками и ухаживающими людьми, организация групп поддержки, работа с психологом и психотерапевтом, логопедом. Трудности вербального общения вынуждают адаптироваться и искать альтернативные пути контакта с пациентом. Поведенческие нарушения, особенно выраженные при отдельных нозологических формах КР, с частой утратой социальных норм, импульсивностью, сексуальной и пищевой расторможенностью представляют сильный стресс для родственников, что требует значительной психологической помощи.

Реабилитация при деменции, в частности при БА, направлена на ослабление влияния поражения головного мозга на повседневную деятельность и качество жизни пациента [565]. Чтобы достичь цели, мероприятия должны быть адекватными степени тяжести заболевания и отвечать потребностям пациента и его близких. Временное улучшение различных функций возможно как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. В терапевтический репертуар включаются не только стандартные методы психо- и социотерапии, но особенно различные поведенческие приемы, осуществляемые окружающими и ухаживающими лицами, которые основаны на следующих принципах [566]:

1) необходимо учитывать узкий круг адаптационных возможностей пациента с деменцией (с одной стороны, даже очень небольшие изменения условий внешней среды могут оказать влияние на когнитивные функции, с другой стороны, слишком высокие требования быстро приводят к развитию стресса) [567];

2) чтобы достичь цели, мероприятия должны быть адекватными степени тяжести заболевания и отвечать потребностям пациента и его близких;

3) выбор мероприятий основывается на ведущем дефекте, определяемом заболеванием, лежащим в основе КР (например, мнестический дефект при БА, поведенческие нарушения при повЛВД, речевой дефект при ППА и т.д.).

- Всем пациентам с деменцией легкой и умеренной степенью тяжести рекомендуется проведение эрготерапии [282,568,569].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: эрготерапия позволяет обучить пациента и ухаживающее лицо компенсации когнитивных нарушений и самообслуживанию, что, в свою очередь, упорядочивает поведение и продлевает автономию пациента, снижая нагрузку на опекуна [570–572]. В мета-анализе исследований, посвященных изучению эффектов эрготерапии при деменциях различной нозологии, были показаны достоверные выраженные положительные эффекты эрготерапии на качество жизни пациентов и ухаживающих за ними лиц, а также на функциональный статус пациентов по сравнению с рутинным уходом.

- У пациентов с речевыми нарушениями с целью их компенсации рекомендуется разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации [573–581].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: Исследования эффективности речевой терапии достаточно гетерогенны, что определяется как различиями нозологических форм КР, так и используемых методологических подходов. Однако во всех исследованиях показано достоверное улучшение показателей речевой функции, навыков общения, что является значимым исходом с точки зрения ведения пациентов с деменцией, поскольку способствует улучшению взаимодействия с пациентами, что несомненно влияет на эффективность реабилитационных мероприятий и выраженность нагрузки на ухаживающих лиц. Единственным нюансом является то, что каждый язык уникален по своей структуре, лингвистическим и фонетическим особенностям,

грамматическим и синтаксическим конструкциям, что требует разработки методик речевого тренинга, адаптированных под конкретную популяцию, а также подбора их в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

- Пациентам с деменцией лёгкой степени рекомендуется проведение когнитивного тренинга [582–585].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Этот метод реабилитации не рекомендован на стадии тяжелой деменции из-за низкой эффективности, так как он предполагает сохранную способность к восприятию информации и понимание инструкций, которые на поздних стадиях бывают уже утрачены [564,582,586]. Когнитивный тренинг фокусируется на практически ориентированном наборе задач, которые отражают определенные когнитивные функции, такие как память, внимание или решение проблем. Формы тренинга, направленные на наиболее сильно пораженную декларативную память, редко приносят успех. Восстановление дефицита должно включать обучение, способствующее развитию компенсаторных стратегий, и распространяться на решение задач в реальном мире. Может проводиться в индивидуальной и групповой формах. После окончания когнитивных тренировок пациенты в большинстве случаев быстро забывают выученное, поэтому определенный уровень способностей можно поддерживать в течение некоторого времени только с помощью постоянных упражнений [587].

Кроме того, при разработке индивидуальной реабилитационной программы пациента следует учитывать, что ряд заболеваний, лежащих в основе КР (например, ДТЛ, СоД), сопровождаются двигательными нарушениями различной степени тяжести.

- У пациентов с сопутствующими КР двигательными нарушениями, расстройствами равновесия и ходьбы рекомендуются двигательная реабилитация, направленная на сохранение физической активности (трансфер, постуральная устойчивость, мышечная сила, ходьба с привлечением компенсаторных стратегий), модификация окружающей среды для снижения риска падений [588–590].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: должным образом спланированная двигательная реабилитация, не только улучшает общее физическое состояние пациентов с КР, но также позитивно сказывается на состоянии когнитивной сферы и выраженности поведенческих нарушений.

- Всем пациентам с деменцией и их родственникам или опекунам рекомендуется семейное клинико-психологическое консультирование [591,592].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: К основным составляющим комплексного консультирования относится предоставление информации о заболевании, возможностях лечения и прогнозе, социальной помощи (организационной, персональной и финансовой), а также юридических аспектах, на которые следует обратить внимание. Пациентам, их семьям и опекунам желательно предоставлять обучающие материалы. Информация должна быть адаптирована для пациента и лица, осуществляющего уход. Полезные материалы могут включать [587]:

1) информацию о конкретных состояниях (например, симптомах, ожидаемом прогрессировании и т.д.);

2) информацию о ресурсах, посвященных поддержке лиц, осуществляющих уход (включая отсрочку и социальную поддержку);

3) информацию о ресурсах сообщества (например, проведение дней пожилого человека, работа общинных центров для пожилых, адаптивные спортивные программы, услуги паратранзита, центры восстановления нервной системы и т.д.);

4) информацию о том, как справляться с функциональными ограничениями, потребностями в надзоре и поведенческими изменениями;

5) информацию по вопросам безопасности в доме и обществе;

6) предварительное планирование ухода (например, опекунство);

7) сведения по существующим источникам информации (например, Ассоциации Альцгеймера);

8) сведения по эмпирически обоснованным вариантам укрепления когнитивного здоровья (например, физическим упражнениям, участию в сообществах и группах поддержки, здоровому питанию, умственно стимулирующей деятельности и т.д.);

9) информацию о сне, важности здоровых моделей сна и рисках, связанных с нарушением сна.

- Рекомендуется организовывать группы поддержки (школы психологической реабилитации) для родственников пациентов с КР с учетом специфики нарушений и ведущей причины дистресса [490,593–595].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: показано, что факторы, определяющие дистресс родственников, при отдельных нозологических формах КР (например, при БА и ЛВД) различны. Информированность о болезни, ее течении, о симптомах, которыми она может проявляться, является очень важной составляющей «принятия» проблемы членами семьи. Кроме того, даже в рамках повЛВД можно выделить различные аспекты работы с родственниками: преодоление и контроль реакций на неуместное поведение, импульсивность, преодоление тяжелой апатии пациента, преодоление эмоциональной вовлеченности в связи с нарушением эмпатии и утратой чувства сопереживания. При речевых формах – обучение взаимодействию с пациентом, вспомогательным речевым технологиям, организации пространства, и т.д.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

Профилактика развития КР сводится к минимизации или устранению факторов, благоприятствующих их формированию и развитию деменции, в частности, важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, направленные на предотвращение прогрессирования цереброваскулярного повреждения. Наиболее хорошую доказательную базу имеют мероприятия, направленные на коррекцию артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии, мерцательной аритмии, патологии сердца. В многочисленных исследованиях показано, что регулярные физические упражнения, активная интеллектуальная деятельность, когнитивный тренинг на додементных стадиях оказывают положительное влияние на общее функциональное состояние пациентов с БА и СоД. Полезно включение в рацион морепродуктов, фруктов и овощей, обеспечивающих поступление омега–3 жирных кислот, антиоксидантов (витамина Е и флавоноидов) и витаминов группы В. При этом, учитывая многофакторный характер большинства КР, наиболее оправданным при проведении профилактики когнитивного снижения представляется мультимодальный подход.

- В качестве мер профилактики когнитивного снижения и уменьшения риска развития деменции у лиц с сохранными познавательными функциями или преддементными КР рекомендуется мультимодальный подход с коррекций имеющихся факторов риска [596–599].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: К основным факторам риска когнитивного снижения и деменции в старшем возрасте относятся 9 основных факторов, включающих образование в раннем периоде жизни, снижение слуха, артериальную гипертензию и ожирение в среднем возрасте и курение, депрессию, гиподинамию, социальную изоляцию и сахарный диабет у лиц старше 65 лет. Было подсчитано, что при успешном нивелировании эффектов всех 9 факторов, риск деменции в популяции снижается на 35%.

- С целью первичной профилактики развития КР у пациентов из группы риска рекомендуется лечение:
  - артериальной гипертензии [337,599,600,601] **(уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1);**
  - сахарного диабета [599,602-604] **(уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1);**
  - гипергомоцистеинемии [184] **(уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)**;
  - дислипидемии [605,606] **(уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3);**
  - ожирения [599,607] **(уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

Комментарий: для снижения риска КР коррекция перечисленных факторов риска, как показывают многочисленные исследования, наиболее эффективна в среднем возрасте. Лечение должно проводиться в соответствии с официальными актуальными клиническими рекомендациями по каждой из перечисленных форм патологии. Низкий уровень убедительности рекомендации по каждому из перечисленных вмешательств в отдельности объясняется недостаточной эффективностью мономодального подхода к профилактике КР.

- У всех лиц, вне зависимости от когнитивного статуса и сопутствующих заболеваний, рекомендуется прекращение курения [337,349,599,608].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Рекомендуется сокращение употребления алкоголя (включая меры по прекращению злоупотребления приемом алкоголя) у лиц с высоким риском развития КР [337,349,599,608,609].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- У лиц с нормальным когнитивным статусом и недементными КР для снижения риска развития деменции рекомендовано регулярное выполнение физических упражнений [344,345].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Взрослые лица в возрасте 65 лет и старше должны иметь не менее 150 минут аэробной физической активности умеренной интенсивности в течение недели или не менее 75 минут активной аэробной физической активности в течение недели или эквивалентной комбинации умеренной и энергичной активности. Если лица этой возрастной группы не могут выполнять рекомендуемые объемы физической активности из-за состояния здоровья, они должны быть настолько физически активными, насколько позволяют их способности и условия.

- Всем взрослым лицам для снижения риска развития КР рекомендуется поддерживать адекватный уровень психической и социальной активности [337,598,599,610].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем взрослым лицам для снижения риска развития КР рекомендуется придерживаться принципов здорового питания [337,611].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: принципы здорового питания соответствуют изложенным в разделе 3.1 «Лечение недементных когнитивных расстройств».

5.2 Диспансерное наблюдение

Все пациенты с КР нуждаются в диспансерном наблюдении, целью которого является достижение улучшения или стабилизации состояния когнитивных фунций и улучшение клинического течения основного заболевания, предупреждение прогрессирования или острой декомпенсации, улучшение качества жизни пациента и лиц, осуществляющих за ним уход. К задачам диспансерного наблюдения относятся: коррекция терапии основного заболевания; оценка коморбидности и при необходимости решение вопроса о дообследовании и потребности в консультациях смежных специалистов. Диспансерное наблюдение осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».

Всем пациентам старшего возраста с КР рекомендуется динамическое наблюдение у невролога, геронтолога, по показаниям у психиатра или врача общей практики раз в 3–6 месяцев для оценки динамики состояния, оптимизации лечении и реабилитации. Оценка сопутствующих коморбидных заболеваний и их терапии осуществляется не реже 1 раза в 6 месяцев или по необходимости.

Организация оказания медицинской помощи

Помощь больным с КР должна складываться из нескольких этапов (табл. 14), включая доврачебный, первичный медико-санитарный и специализированный уровни организации помощи. На постдиагностическом этапе пациенты нуждаются в долговременной медицинской помощи и уходе, включающих бытовую и социальную реабилитацию.

Таблица 14. Характеристика этапов организации помощи больным с когнитивными расстройствами

Структурное подразделение/ Мероприятие	Задачи	Кто осуществляет
ВИДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ		
1. ДОВРАЧЕБНАЯ		
Информационно-просветительс-кие и образовательные мероприятия	При возрастающем бремени деменции недостаточная информированность о данном состоянии способствует возникновению избыточных опасений и порождает стигматизацию. Стигматизация приводит к социальной изоляции лиц с деменцией, членов их семей и к позднему обращению за медицинской и социальной помощью. Существует острая необходимость в повышении осведомленности о деменции и улучшении понимания данной проблемы в обществе.	• Медицинские учреждения • Социальные службы • Общественные организации • Государственные структуры

	Для улучшения ухода за больным в домашних условиях с целью отсрочки институализации пациента члены семьи, осуществляющие медико-социальный уход, также нуждаются в поддержке со стороны общества. В условиях ограниченности медико-социальных ресурсов ориентация на информационно-просветительскую деятельность может быть одним из эффективных способов повышения качества жизни людей с деменцией и тех, кто осуществляет уход за ними.	• Средства массовой информации
Выявление ранних когнитивных нарушений	• Настороженность в отношении специфических жалоб • Выявление поведенческих расстройств, тревожно-депрессивных расстройств, суицидальных мыслей, бредовых идей и галлюцинаций • Проведение скринингов, выполнение которых занимает минимальное время и не требует специфических навыков с использованием Опросников для родственников (Приложение Г22); для самооценки пациентом могут применяться Аризонский опросник (Приложение Г31), шкала оценки каждодневной активности (Приложение Г21), опросник Макнера и Кана (Приложение Г32) и др.	• Члены семьи • Работники организаций социального обслуживания
Обеспечение доступной и безопасной окружающей среды и повышение безопасности условий проживания	Когнитивные нарушения являются, в частности, одним из гериатрических синдромов, тесно ассоциированным, как с синдромом старческой астении, так и с риском падений. Реализация комплекса мер по обеспечению доступной и безопасной среды, в том числе, в соответствии с программой «Доступная среда»[1].	Органы исполнительной власти субъекта РФ
Формирование здорового образа жизни и создание условий для физической активности граждан старшего возраста	Создание условий для здорового образа жизни и физической активности пожилых людей; реализация мер, направленных на повышение доступности занятий физической активностью граждан пожилого возраста, в том числе, в соответствии с планом мероприятий Федерального проекта «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения «Старшее поколение» национального проекта «Демография».	Органы исполнительной власти субъекта РФ
2. ПЕРВИЧНАЯ ВРАЧЕБНАЯ МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ		
• Профилактический медицинский осмотр и диспансеризация • Амбула-торный прием пациентов, обратившихся самостоятельно или по совету родственников/ социальных работников	• Скрининг когнитивных нарушений • Скрининг старческой астении • Выявление и коррекция факторов риска • Наблюдение за пациентами и их маршрутизация к врачам специалистам в зависимости от клинической ситуации и особенностей организации медицинской помощи • Выполнение регламента медицинской организации по профилактике и раннему выявлению когнитивных нарушений	• Участковые терапевты • Врачи общей практики • Семейные врачи • Специалисты кабинетов медицинской профилактики
3. ПЕРВИЧНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ПОМОЩЬ • Диагностика, лечение и реабилитация пациентов, профилактика и раннее выявление когнитивных нарушений, взаимодействие с социальными службами • Выполнение регламента медицинской организации по профилактике и раннему выявлению когнитивных нарушений		
Гериатрический кабинет/ Гериатрический центр	• Правила организации деятельности гериатрического отделения (кабинета) медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и гериатрического центра регулируются Порядком оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия». • Для гериатрического центра требуется наличие магнитно-резонансного томографа, так как метод нейровизуализации занимает важнейшее место в дифференциальной диагностике различных деменций. Мощность магнитно-резонансного томографа должна быть не менее 1,5 Тесла. Данный метод необходим для определения выраженности структурных изменений головного мозга, исключения потенциально курабельных причин. • Организация школ для пациентов и членов их семей/ ухаживающих лиц	• Врач-гериатр • Врач-рентгенолог (специалист по проведению МРТ)
Кабинеты специалистов (невролога, психиатра)	Оказание медицинской помощи осуществляется в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи по соответствующему профилю и нозологии	Врач-специалист (невролог, психиатр)
Кабинет нарушений памяти	• Организуются в гериатрическом центре и в структуре медицинских организаций амбулаторно-поликлинической службы на функциональной основе на базе кабинетов гериатров, неврологов. психиатров и работают в плановом (амбулаторном) порядке	• Врач-специалист (гериатр, невролог, психиатр), обладающий знаниями и навыками клинического и инструментального

	• Рекомендуется создавать в поликлиниках с численностью прикрепленного населения свыше 50 тыс. человек, с работой в 2 смены (2 врача на 1 кабинет) • Приём пациентов должен проводиться из расчёта 40 мин на пациента • Оснащение кабинета осуществляется в соответствии с правилами организации деятельности гериатрического отделения (кабинета) медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях и регулируется Порядком оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия»[2] и Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы[3] • Организация школ для пациентов и членов их семей/ухаживающих лиц	обследования больных с когнитивными нарушениями и прошедший соответствующее тематическое усовершенствование • Нейропсихолог
Школы нейрокогнитивной реабилитации	• Организуются в гериатрическом центре и в структуре медицинских организаций амбулаторно-поликлинической службы • Формирование комплексной программы нейрокогнитивной реабилитации Проведение нейрокогнитивных тренингов для пациентов и школ для лиц, осуществляющих за ними уход.	• Врач-специалист (гериатр, невролог, психиатр), обладающий знаниями и навыками клинического и инструментального обследования больных с когнитивными нарушениями и прошедший соответствующее тематическое усовершенствование • Нейропсихолог • Эрготерапевт
4. СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ 1. Всем госпитализированным пациентам 60 лет и старше независимо от повода и профиля госпитализации в период нахождения в стационаре рекомендуется: • оценивать наличие когнитивных нарушений по тесту Мини-Ког (Приложение Г4); • проводить скрининг гериатрического делирия с использованием шкалы спутанности сознания (Приложение Г27) 2. Результаты оценки документируются в истории болезни, осуществляются меры ухода и наблюдения в соответствии с регламентами по профилактике и раннему выявлению когнитивных нарушений, ранней диагностики и коррекции делирия. В выписке пациенту даются соответствующие рекомендации по консультированию и дальнейшей маршрутизации пациента		
Гериатрическое отделение/ Гериатрический центр	• Правила организации деятельности гериатрического отделения медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях, и гериатрического центра регулируются Порядком оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия» • Для гериатрического центра требуется наличие магнитно-резонансного томографа, так как метод нейровизуализации занимает важнейшее место в дифференциальной диагностике КР. Мощность магнитно-резонансного томографа должна быть не менее 1,5 Тесла. • В структуре гериатрического центра на базе профильного отделения (неврологического, психиатрического) возможна организация регионального центра когнитивных нарушений	• Врач-гериатр • Врач-рентгенолог (специалист по проведению МРТ)
Специализиро-ванные отделения: неврологические, психиатрические	• При организации помощи пациентам руководствоваться Клиническими рекомендациями «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» • На базе неврологических или психиатрических отделений в структуре соответствующих многопрофильных больниц, НИИ, рекомендуется организовывать региональные, городские, муниципальные центры когнитивных расстройств	• Врач-специалист (гериатр, невролог, психиатр), обладающий знаниями и навыками клинического и инструментального обследования больных с когнитивными нарушениями и прошедший соответствующее тематическое усовершенствование; • Нейропсихолог
5. ДОЛГОВРЕМЕННАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ И УХОД		

• На дому • Стацио-нарное учреждение социального обслуживания • Отделе-ния сестринского ухода • Паллиа-тивные отделения	• Социальное сопровождение и уход за данной категорией граждан в соответствии с положениями федерального законодательства, • Реализация мероприятий Федерального проекта «Старшее поколение» по созданию **Системы долговременного ухода**	• Врачи различных специальностей • Врач по паллиативной медицинской помощи • Специалисты по уходу и социальной работе • Медицинские психологи • Средний и младший медицинский персонал, прошедший соответствующее тематическое усовершенствование

Следует иметь в виду, что госпитализация пациентов старшего возраста может негативно отражаться на течении КР, особенно деменции, приводить к нарастанию их тяжести, сопровождаться развитием делирия. Таким образом, подобные меры не должны приниматься без отчетливой необходимости. У пациентов с КР показаниями для госпитализации являются:

1. необходимость выполнения стационарного обследования с целью уточнения диагноза;
2. острое нарастание тяжести КР, делирий;
3. невозможность купирования в амбулаторных условиях соматических или нервнопсихических расстройств, социально опасного поведения.

Показания к выписке пациента из стационара:

1) уточнение диагноза;

2) стабилизация состояния, купирование нервно-психических расстройств.

---

[1] утверждена постановлением правительства РФ от 01.12.2015 № 1297 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Доступная среда» на 2011 - 2020 годы»

[2] В соответствии с Приказом Минздрава России от 29.01.2016 № 38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия»

[3] Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 926н)

6. Организация оказания медицинской помощи

На течение и исход КР оказывают влияние как приверженность базисной медикаментозной терапии, своевременная компенсация сопутствующих соматических заболеваний, так и должная организация долгосрочного ухода. Для СоД и СмД важное значение имеет прогрессирование ЦВЗ. Необходимо контролировать приверженность пациента терапии, поскольку самостоятельный прием лекарственных препаратов в нужное время и в нужных дозировках такими пациентами затруднен. Пропуск приема или временный отказ пациента от базисной терапии деменции и симптоматического лечения негативно влияет на течение болезни и прогноз. По мере прогрессирования КР, начиная со стадии легкой деменции все большее значение приобретают немедикаментозные меры, с их преобладающей ролью на терминальном этапе, что включает как медицинский, так и немедицинский уход и зависит от координации медицинских и социальных служб.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Проведен сбор жалоб и анамнеза не только у пациентов, но и у информаторов	B	1
2.	Выполнена оценка влияния когнитивных нарушений на повседневную активность пациентов	A	2
3.	Уточнена сопутствующая медикаментозная терапия, включая растительные препараты, витамины и биологически активные добавки, их дозы и регулярность приема	B	2
4.	Проведено специализированное нейропсихологическое обследование с оценкой когнитивных функций	A	1
5.	Проведена клиническая диагностика возможных нейропсихиатрических симптомов	A	2
6.	Проведен общетерапевтический осмотр	C	4
7.	Проведен неврологический осмотр	C	4
8.	Выполнен общеклинический анализ крови	B	2
9.	Выполнен общеклинический анализ мочи	B	2
10.	Выполнен анализ крови на концентрацию гликированного гемоглобина	B	3
	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	B	2
12.	Выполнен анализ концентрации липидов крови при подозрении на ЦВЗ	B	2
13.	Выполнен анализ компонентов системы гемостаза у пациентов с постинсультными СКР	C	2
14.	Выполнен анализ крови на показатели функции щитовидной железы (исследование уровня свободного тироксина сыворотки крови, тиреотропного гормона в крови)	B	2
15.	Выполнен анализ крови на концентрацию фолиевой кислоты	B	2
16.	Выполнен анализ крови на концентрацию витамина B12	B	2
17.	Выполнен анализ крови на концентрацию гомоцистеина	B	2
18.	При торпидном прогрессировании КР выполнен серологический скрининг нейроинфекций (определение антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов Borrelia burgdorferi sensu lato, ВИЧ-1, ВИЧ-2, бледной трепонеме)	C	4
19.	Выполнен общий анализ спинномозговой жидкости при подозрении на связь КР с нейроинфекцией	C	4
20.	У пациентов с подозрением на ЦВЗ выполнены ультразвуковое дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных отделов артерий головного мозга	C	3
21.	Выполнена ЭЭГ при наличии пароксизмальных расстройств сознания, быстром прогрессировании когнитивных нарушений	C	5
22.	Выполнено нейровизуализационное обследование (КТ/МРТ головного мозга)	A	1
23.	Назначена консультация специалиста по социальной помощи пациентам с тяжелыми когнитивными расстройствами	B	1
24.	Разработаны рекомендации по физической активности	A	1
25.	Разработаны рекомендации по питанию	C	5
26.	Разработаны рекомендации по когнитивному тренингу	B	2
27.	Даны рекомендации по контролю артериального давления в зависимости от тяжести КР и возраста пациента	B	2
28.	Назначены базисные препараты для лечения деменции в зависимости от предполагаемого нозологического варианта	A	1
29.	Назначена немедикаментозная коррекция некогнитивных нервно-психических расстройств	A	1
30.	Пациентам с деменцией легкой и умеренной тяжести назначена эрготерапия	B	1
31.	Пациентам с деменцией и ухаживающим за ними лицам назначено клинико-психологическое консультирование	A	1

Список литературы

1. Budson A.E., Kowall N.W. Handbook of Alzheimer’s disease and other dementias. Wiley-Blackwell, 2013; 387 с.
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Медпресс-информ, 2010; 272 с.
3. Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма. / Под ред М.В.Угрюмова. Москва: научный мир, 2014; 848 с.
4. Lehmann M., Barnes J., Ridgway G.R., et al. Global gray matter changes in posterior cortical atrophy: a serial imaging study. Alzheimers Dement. 2012; 8(6): с. 502–512.
5. Ferreira D., Verhagen C., Hernández-Cabrera J.A., et al. Distinct subtypes of Alzheimer"s disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. Sci Rep. 2017; 7: 46263. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394684/pdf/srep46263.pdf
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). – Женева, ВОЗ, 1995.–317 с.
7. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2019; 448 с.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. Рус. мед. журн. 2002; 10(12–13): с. 539–542.
9. Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. Circ. Res. 2017; 120(3): с. 573–591.
10. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройствапри дисциркуляторной энцефалопатии. Неврологический журнал (Приложение). 2006; 11(1): с. 57–63.
11. Duering M., Righart R., Wollenweber F.A. et al. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. Neurology. 2015; 84: с. 1685–1692.
12. Smith E.E., Schneider J.A., Wardlaw J.M. et al. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. Lancet Neurol. 2012; 11: с. 272–282.
13. Sonnen J.A., Larson E.B., Crane P.K. et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. Ann. Neurol. 2007; 62: с. 406–413.
14. Westover M.B., Bianchi M.T., Yang C. et al. Estimating cerebral microinfarct burden from autopsy samples. Neurology. 2013; 80: с. 1365–1369.
15. Qiu C., Cotch M.F., Sigurdsson S. et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. Neurology. 2010; 75: с. 2221–2228.
16. Poels M.M., Ikram M.A., van der Lugt A. et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. Neurology. 2012; 78: с. 326–333.
17. Seo S.W., Hwa Lee B., Kim E.J. et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia. Stroke. 2007; 38: с. 1949–1951.
18. Hachinski V.C., Iliff L.D., Zilhka E., et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol. 1975; 32(9): с. 632–637.
19. Smith E.E., Greenberg S.M. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. Stroke. 2009; 40: с. 2601–2606.
20. Greenberg S.M., Gurol M.E., Rosand J. et al. Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. Stroke. 2004; 35: с. 2616–2619.
21. Gold G., Giannakopoulos P., Herrmann F.R. et al. Identification of Alzheimer and vascular lesions thresholds for mixed dementia. Brain. 2007; 130: с. 2830–2836.
22. Sadowski M., Pankiewicz J., Scholtzova H. et al. Links between the pathology of Alzheimer"s disease and vascular dementia. Neurochem. Res. 2004; 29: с. 1257–1266.
23. Bird T.D., Knopman D., Van Swieten J., et al. Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick’s disease. Annals of Neurology. 2003; 54(Suppl 5): с. S29–S31.
24. Onyike C.U., Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. Int Rev Psychiatry. 2013; 25(2): с. 130–137.
25. Rosso S.M., Landweer E.-J., Houterman M., et al. Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2003; 74(11): с. 1574–1576.
26. Guerreiro R. et al. Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study. The Lancet Neurology. 2018; 17(1): с. 64–74.
27. Vergouw L.J.M. et al. An update on the genetics of dementia with Lewy bodies. Parkinsonism & related disorders. 2017; 43: с. 1–8.
28. Irwin D.J. et al. Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. The Lancet Neurology. 2017; 16(1): с. 55–65.

29. Thomas M. (ed.). Inflammation in Parkinson"s Disease: Scientific and Clinical Aspects. Springer, 2014; 222 c.
30. Kotzbauer P.T. et al. Pathologic accumulation of α-synuclein and Aβ in Parkinson disease patients with dementia. Archives of neurology. 2012; 69(10): c. 1326–1331.
31. Jellinger K. A. Pathological substrate of dementia in Parkinson"s disease—its relation to DLB and DLBD. Parkinsonism & related disorders. 2006; 12(2): c. 119–120.
32. Gomez-Tortosa E., Newell K., Irizarry M.C., et al. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. Neurology. 1999; 53: c. 1284–1291.
33. Compta Y. et al. Lewy-and Alzheimer-type pathologies in Parkinson"s disease dementia: which is more important? Brain. 2011; 134(5): c. 1493–1505.
34. Cagnin A. et al. Clinical and cognitive correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84(5): c. 505–510.
35. Harding A.J., Broe G.A., Halliday G.M. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. Brain. 2002; 125(2): c. 391–403.
36. Yokoi K. et al. Hallucinators find meaning in noises: pareidolic illusions in dementia with Lewy bodies. Neuropsychologia. 2014; 56: c. 245–254.
37. Postuma R.B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson"s disease. Movement Disorders. 2015; 30(12): c. 1591–1601.
38. Walker Z. et al. Lewy body dementias. The Lancet. 2015; 386(10004): c. 1683–1697.
39. Fritz N.E. et al. Motor performance differentiates individuals with Lewy body dementia, Parkinson's and Alzheimer's disease. Gait & Posture. 2016; 50: c. 1–7.
40. Dementia. Fact sheet N362. March 2015. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/. (дата обращения: 02.02.2020).
41. World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers. London: ADI, 2018; 48 c.
42. Sachdev P.S., Lipnicki D.M., Kochan N.A., et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. PLoS One. 2015; 10(11): e0142388 c. 1–19. URL: https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0142388&type=printable
43. Одинак М.М., Воробьев С.В., Фокин В.А. и др. Магнитно-резонансная морфометрия в дифференциальной диагностике посттравматических когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014; 2: с. 13–18.
44. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 2: с. 30–35.
45. Zhu X.C., Tan L., Wang H.F., et al. Rate of early onset Alzheimer"s disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med. 2015; 3(3): 38. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356853/pdf/atm-03-03-38.pdf
46. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России. Качественная клиническая практика. 2009; спецвыпуск: с. 3–28.
47. Случевская С.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика и организация медико-социальной помощи психически больным пожилого возраста в Санкт-Петербурге: автореф. дис. канд. мед. наук. / Случевская С. Ф. — СПб, 2008; 201 с.
48. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2017; 117(6): с. 87–95.
49. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013; 992 с.
50. Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. BioMed Research International. 2014; 908915: с. 1–8.
51. Калын Я.Б. Эпидемиология болезни Альцгеймера: сравнительный анализ эпидемиологических данных. Материалы III научно-практической конференции «Медико-социальные аспекты психического здоровья пожилого человека». М., 2011.
52. Mijajlovic M.D., Pavlović A., Brainin M. et al. Post-stroke dementia – a comprehensive review. BMC Medicine. 2017; 15: 11. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5241961/pdf/12916_2017_Article_779.pdf
53. Чухловина М.Л. Особенности патогенеза, диагностики и лечения смешанной деменции. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2013; 1(113): с. 77–81.
54. Zekry D., Hauw J.J., Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis and treatment. J. Amer. Geriatr. Soc. 2002; 50(8): с. 1431–1438.
55. Jellinger K.A., Attems J. Prevalence and pathology of vascular dementia in the oldest-old. J Alzheimers Dis. 2010; 21(4): с. 1283–1293.

56. Custodio N., Montesinos R., Lira D., et al. Mixed dementia: A review of the evidence. Dement. Neuropsychol. 2017; 11(4): c. 364–370.
57. Ratnavalli E., Brayne C., Dawson K., et al. The prevalence of frontotemporal dementia. Neurology. 2002; 58: c. 1615–1621.
58. Mercy L., Hodges J.R., Dawson K., et al. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. Neurology. 2008; 71: c. 1496–1499.
59. Rosso S.M., Donker Kaat L., Baks T., et al. Frontotemporal dementia in the Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. Brain. 2003; 126: c. 2016–2022.
60. Coyle-Gilchrist I.T., Dick K.M., Patterson K., et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. Neurology. 2016; 86(18): c. 1736–1743.
61. Lambert M.A., Bickel H., Prince M., et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. Eur J Neurol. 2014; 21: c. 563–569.
62. Johnson J.K., Diehl J., Mendez M.F., et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. Arch Neurol. 2005; 62: c. 925–930.
63. Kansal K., Mareddy M., Sloane K.L., et al. Survival in Frontotemporal Dementia Phenotypes: A Meta-Analysis. Dement Geriatr Cogn Disord. 2016; 41: c. 109–122.
64. Vann Jones S.A., O'Brien J.T. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. Psychol Med. 2014; 44: c. 673–683.
65. Mok W. et al. Clinicopathological concordance of dementia diagnoses by community versus tertiary care clinicians. American Journal of Alzheimer"s Disease & Other Dementias. 2004; 19(3): c. 161–165.
66. Savica R. et al. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. JAMA neurology. 2013; 70(11): c. 1396–1402.
67. Perez F. et al. A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson"s disease and dementia with Lewy bodies in an elderly French cohort. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2010; 81(7): c. 742–746.
68. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer"s disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014; 13(6): c. 614–629.
69. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва, 2019; 416 с.
70. Chare L., Hodges J.R., Leyton C.E., et al. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85: c. 866–871.
71. Чимагомедова А.Ш., Зорина Н.А., Араблинский А.В., Левин О.С. Клинико-визуализационная гетерогенность деменции с тельцами Леви. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2019; 119(9): с. 25–31.
72. McKeith I., Taylor J., Thomas A. et al. Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. 2016; 29: c. 249–253.
73. Hamilton J.M. et al. Early visuospatial deficits predict the occurrence of visual hallucinations in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2012; 20(9): c. 773–781.
74. Okura T., Plassman B.L., Steffens D.C. Prevalence of neuropsychiatric symptoms and their association with functional limitations in older adults in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. J. Am. Geriatr. Soc. 2010; 58: c. 330–337.
75. Jack C.R. Jr., Albert M.S., Knopman D.S. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer"s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer"s disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): c. 257–262.
76. Emilien G., Durlach C., Minaker K.L. et al. Alzheimer's disease: neuropsychology and pharmacology. Shpringer Bazel AG. 2012; 283 c.
77. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch. Neurol. 1999; 56: c. 303–308.
78. Feinberg T.E., Farah M.J. Behavioral neurology and neuropsychology. 2nd edition. McGrawHill, 2003; 910 c.
79. Gauthier S. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. Informa UK Ltd., 2007; 393 c.
80. Zhao Q.F., Tan L., Wang H.F., et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer"s disease: Systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2016; 190: c. 264–271.
81. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010; 256 с.
82. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017; 208 с.

83. Mayo N.E., Wood-Dauphinee S., Cote R., et al. Activity, participation, and quality of life 6 months poststroke. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2002; 83(8): c. 1035–1042.
84. Caeiro L., Ferro J.M., Costa J. Apathy Secondary to Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cerebrovasc. Dis. 2013; 35: c. 23–39.
85. Lyketsos C.G., Lopez O.L., Jones B., et al. A population-based study of the prevalence of neuropsychiatric disturbances in dementia and mild cognitive impairment: Results from the Cardiovascular Health Study. JAMA 2002; 288: c. 1425–1483.
86. Fernandez-Martínez M., Castro J., Molano A. et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer"s disease and vascular dementia. Curr Alzheimer Res. 2008; 5(1): c. 61–69.
87. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 2011; 134: c. 2456–2477.
88. McKeith I.G., Boeve B.F., Dickson D.W. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 2017; 89: c. 1–13.
89. Ferman T.J. et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer"s disease. The Clinical Neuropsychologist. 2006; 20(4): c. 623–636.
90. Varanese S. et al. Fluctuating cognition and different cognitive and behavioural profiles in Parkinson's disease with dementia: comparison of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Journal of neurology. 2010; 257(6): c. 1004–1011.
91. McKeith I.G. Dementia with Lewy bodies: a clinical overview. Dementia – CRC Press. 2017; C. 739–749.
92. Левин О.С., Аникина М.А., Шиндряева Н.Н., Зимнякова О.С. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 6: с. 82–88.
93. Ferman T.J. et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. Neurology. 2011; 77(9): c. 875–882.
94. Thomas A.J., Taylor J.P., McKeith I. et al. Revision of assessment toolkits for improving the diagnosis of Lewy body dementia: The DIAMOND Lewy study. Int J Geriatr Psychiatry. 2018; 33(10): c. 1293–1304.
95. Rueda A.D., Lau K.M., Saito N. et al. Self-rated and informant-rated everyday function in comparison to objective markers of Alzheimer"s disease. Alzheimers Dement. 2015; 11(9): c. 1080–1089.
96. Jorm A.F., Christensen H., Korten A.E., et al. Informant ratings of cognitive decline in old age: validation against change on cognitive tests over 7 to 8 years. Psychol Med. 2000; 30(4): c. 981–985.
97. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer"s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer"s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer"s disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): c. 263–269.
98. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer"s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer"s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer"s disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): c. 270–279.
99. Harrison J.K., Stott D.J., McShane R., et al. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the early diagnosis of dementia across a variety of healthcare settings. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 11: CD011333. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011333.pub2/epdf/full/en
100. Royall D., Lauterbach E., Kaufer D., et al. The cognitive correlates of functional status: A review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences. 2007; 19: c. 249–265.
101. McLennan S.N., Mathias J.L., Brennan L.C., et al. Cognitive impairment predicts functional capacity in dementia-free patients with cardiovascular disease. J Cardiovasc Nurs. 2010; 25(5): c. 390–397.
102. Ruxton K., Woodman R.J., Mangoni A.A. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2015; 80(2): c. 209–220.
103. Coupland C.A.C., Hill T., Dening T., et al. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. JAMA Intern Med. 2019; 179(8): c. 1084–1093.
104. Joung K.I., Kim S., Cho Y.H., Cho S.I. Association of Anticholinergic Use with Incidence of Alzheimer"s Disease: Population-based Cohort Study. Sci Rep. 2019; 9(1): 6802. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494800/pdf/41598_2019_Article_43066.pdf
105. Rawle M.J., Cooper R., Kuh D., Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. J Am Geriatr Soc. 2018; 66(5): c. 916–923.
106. Tucker A.R., Ng K.T. Digoxin-related impairment of learning and memory in cardiac patients. Psychopharmacology. 1983; 81: c. 86–88.

107. Gnjidic D., Hilmer S., Blyth F. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. J Clin Epidemiol. 2012; 65(9): c. 989–995.
108. Cannon-Albright L.A., Foster N.L., Schliep K., et al. Relative risk for Alzheimer disease based on complete family history. Neurology. 2019; 92(15): c. e1745–e1753.
109. Mendez M.F. Early-Onset Alzheimer Disease. Neurol Clin. 2017; 35(2): c. 263–281.
110. Levine D.A., Wadley V.G., Langa K.M., et al. Risk Factors for Poststroke Cognitive Decline: The REGARDS Study (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke). Stroke. 2018; 49(4): c. 987–994.
111. Ford E., Greenslade N., Paudyal P., et al. Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2018; 13(3): e0194735. URL: https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0194735&type=printable
112. Carr A.R., Mendez M.F. Affective Empathy in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Meta-Analysis. Front Neurol. 2018; 9(417): c. 1–8. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00417/pdf
113. Bora E., Walterfang M., Velakoulis D. Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer"s disease: a meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2015; 86: c. 714–719.
114. Chakrabarty T., Sepehry A., Jacova C., et al. The Prevalence of Depressive Symptoms in Frontotemporal Dementia: A Meta-Analysis. Dement Geriatr Cogn Disord 2015; 39: c. 257–271.
115. Kamath V., Chaney G., DeRight J., Onyike C. A meta-analysis of neuropsychological, social cognitive, and olfactory functioning in the behavioral and language variants of frontotemporal dementia. Psychological Medicine 2019; 49(16): c. 2669–2680.
116. Warren J.D., Rohrer J.D., Rossor M.N. Clinical review. Frontotemporal dementia. BMJ 2013; 347(f4827): c.1–9. URL: https://www.bmj.com/content/bmj/347/bmj.f4827.full.pdf
117. Mishra A., Ferrari R., Heutink P., et al. Gene-based association studies report genetic links for clinical subtypes of frontotemporal dementia. Brain. 2017; 140(5): c. 1437–1446.
118. Majumder V., Gregory J.M., Barria M.A. et al. TDP-43 as a potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2018; 18(90): c. 1–7. URL: https://bmcneurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12883-018-1091-7
119. Ferrari R., Wang Y., Vandrovcova J., et al. Genetic architecture of sporadic frontotemporal dementia and overlap with Alzheimer"s and Parkinson"s diseases. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2017; 88: c. 152–164.
120. Curtis A.F., Masellis M., Hsiung G.R., et al. Sex differences in the prevalence of genetic mutations in FTD and ALS: A meta-analysis. Neurology. 2017; 89(15): c. 1633–1642.
121. Zhang C.C., Zhu J.X., Wan Y., et al. Meta-analysis of the association between variants in MAPT and neurodegenerative diseases. Oncotarget. 2017; 8(27): c. 44994–45007.
122. Faroqi-Shah Y., Friedman L. Production of Verb Tense in Agrammatic Aphasia: A Meta-Analysis and Further Data. Behav Neurol. 2015; 2015(983870): c. 1–15. URL: http://downloads.hindawi.com/journals/bn/2015/983870.pdf
123. Battistella G., Borghesani V., Henry M., et al. Task-free functional language networks: reproducibility and clinical application. Journal of Neuroscience. 2019; 1485-19. URL: https://www.jneurosci.org/content/early/2019/12/18/JNEUROSCI.1485-19.2019
124. Kamath V., Sutherland E., Chaney G. A Meta-Analysis of Neuropsychological Functioning in the Logopenic Variant of Primary Progressive Aphasia: Comparison with the Semantic and Non-Fluent Variants. Journal of the International Neuropsychological Society. 2019; c. 1–9.
125. Poole M.L., Brodtmann A., Darby D., Vogel A.P. Motor Speech Phenotypes of Frontotemporal Dementia, Primary Progressive Aphasia, and Progressive Apraxia of Speech. J Speech Lang Hear Res. 2017; 60(4): c. 897–911.
126. Mosimann U.P., Mather G., Wesnes K.A. et al. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. Neurology. 2004; 63(11): c. 2091–2096.
127. Collerton D., Burn D., McKeith I., O'Brien J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2003; 16(4): c. 229–237.
128. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M. et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology. 2009; 72: c. 1296–1300.
129. Iranzo A., Fernandez-Arcos A., Tolosa E., et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. PLoS One 2014; 9: e89741. URL: https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0089741&type=printable
130. Postuma R.B., Arnulf I., Hogl B. et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. Mov. Disord. 2012; 27(7): c. 913–916.
131. Rizzo G., Arcuti S., Copetti M. et al. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2018; 89(4): c. 358–366.

132. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. European Journal of Neurology 2007; 14: c. e1–e26.
133. Borges M.K., Canevelli M., Cesari M., Aprahamian I. Frailty as a Predictor of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2019; 6(26): c. 1–8.
134. Chen T.B., Yiao S.Y., Sun Y., et al. Comorbidity and dementia: A nationwide survey in Taiwan. PLOS ONE. 2017; 12(4): e0175475. https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0175475&type=printable
135. Biessels G.J., Whitmer R.A. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. Diabetologia. 2020; 63: c. 3–9.
136. Bunn F., Burn A.M., Goodman C., et al. Comorbidity and dementia: a scoping review of the literature. BMC Med. 2014; 12(192): c. 1–15. http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/192
137. Falk N., Cole A., Meredith T.J. Evaluation of Suspected Dementia. Am Fam Physician. 2018; 97(6): c. 398–405.
138. Urbanowitsch N., Degen C., Toro P., Schröder J. Neurological soft signs in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer"s disease – the impact of cognitive decline and cognitive reserve. Front Psychiatry. 2015; 6 (12): c. 1–5.
139. Pasquini L., Llibre Guerra J., Prince M. et al. Neurological signs as early determinants of dementia and predictors of mortality among older adults in Latin America: a 10/66 study using the NEUROEX assessment. BMC Neurol. 2018; 18: 163. https://bmcneurol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12883-018-1167-4
140. Gasca-Salas C., Masellis M., Khoo E., et al. Characterization of Movement Disorder Phenomenology in Genetically Proven, Familial Frontotemporal Lobar Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016; 11(4): e0153852. URL: https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0153852&type=printable
141. Park H.K., Park K.H., Yoon B., et al. Clinical characteristics of parkinsonism in frontotemporal dementia according to subtypes. J Neurol Sci. 2017; 372: c. 51–56.
142. Kasuga K., Kikuchi M., Tokutake T., et al. Systematic review and meta-analysis of Japanese familial Alzheimer"s disease and FTDP-17. J Hum Genet. 2015; 60(5): c. 281–283.
143. Beeldman E., Raaphorst J., Klein Twennaar M., et al. The cognitive profile of behavioural variant FTD and its similarities with ALS: a systematic review and meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2018; 89: c. 995–1002.
144. Lomen-Hoerth C. et al. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Neurology. 2002; 59(7): c. 1077–1079.
145. Strong M. J. The syndromes of frontotemporal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2008; 9(6): c. 323–338.
146. Lippa C.F., Duda J.E., Grossman M. et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. Neurology. 2007; 68(11): c. 812–819.
147. Horimoto Y., Matsumoto M., Akatsu H. et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. Journal of neurology. 2003; 250(5): c. 530–533.
148. Andersson M., Hansson O., Minthon L. et al. The period of hypotension following orthostatic challenge is prolonged in dementia with Lewy bodies. International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences. 2008; 23(2): c. 192–198.
149. Horimoto Y., Matsumoto M., Akatsu H. et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. Journal of neurology. 2003; 250(5): c. 530–533.
150. Stubendorff K., Aarsland D., Minthon L., Londos E. The impact of autonomic dysfunction on survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson"s disease with dementia. PloS one. 2012; 7(10): e45451. URL: https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0045451&type=printable
151. Saito Y., Ishikawa J., Harada K. Postprandial and orthostatic hypotension treated by Sitagliptin in a patient with dementia with Lewy bodies. The American journal of case reports. 2016; 17: c. 887–893.
152. Schneider A.L., Jonassaint C., Sharrett A.R., et al. Hemoglobin, Anemia, and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016; 71(6): c. 772–779.
153. Dlugaj M., Winkler A., Weimar C., et al. Anemia and Mild Cognitive Impairment in the German General Population. J Alzheimers Dis. 2016; 49(4): c. 1031–1042.
154. Agrawal S., Kumar S., Ingole V., et al. Does anemia affects cognitive functions in neurologically intact adult patients: Two year cross sectional study at rural tertiary care hospital. J Family Med Prim Care 2019; 8: c. 3005–3008.
155. Etgen T., Sander D., Chonchol M., et al. Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: The INVADE study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009; 24(10): c. 3144–3150.

156. Yaffe K., Ackerson L., Tamura M. K., et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. Journal of the American Geriatrics Society. 2010; 58(2): c. 338–345.
157. Berger I., Wu S., Masson P., et al. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2016; 14(206): c. 1–10.
158. Hadjihambi A., Arias N., Sheikh M. et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. Hepatol Int. 2018; 12: c. 135–147.
159. Bajaj J.S., Schubert C.M., Heuman D.M., et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. Gastroenterology. 2010; 138(7): c. 2332–2340.
160. Rondanelli M., Solerte S.B., Ferrari E. Electrolytes and cognitive function in the elderly: relationship between serum sodium and chloride concentrations and psychometric test scores. Panminerva Med. 1998; 40(3): c. 191–195.
161. Yeung D.F., Hsu R. Expressive aphasia in a patient with chronic myelomonocytic leukemia. Springerplus. 2014; 3: 406. URL: https://springerplus.springeropen.com/track/pdf/10.1186/2193-1801-3-406
162. Yaffe K., Blackwell T., Whitmer R., et al. Glycosylated hemoglobin level and development of cognitive impairment or dementia in older women. The journal of nutrition, health & aging. 2006; 10: c. 293–295.
163. Binder J., Marczak A., Adler G. Glycosylated Hemoglobin and Cognitive Impairment in Patients at a Memory Clinic in Patients at a Memory Clinic. Int J Neurol Neurother. 2017; 4(069): c. 1–4.
164. Marden J.R., Mayeda E.R., Tchetgen E.J., et al. High Hemoglobin A1c and Diabetes Predict Memory Decline in the Health and Retirement Study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2017; 31(1): c. 48–54.
165. Rieben C., Segna D., da Costa B.R., et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016; 101(12): c. 4945–4954.
166. Brown J., Sardar L. An autoimmune cause of confusion in a patient with a background of hypothyroidism. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2019; 2019: 19-0014. URL: https://edm.bioscientifica.com/downloadpdf/journals/edm/2019/1/EDM19-0014.xml
167. Krysiak R., Szkróbka W., Okopień B. Sexual function and depressive symptoms in young women with hypothyroidism receiving levothyroxine/liothyronine combination therapy: a pilot study. Current Medical Research and Opinion. 2018; 34(9): c. 1579–1586.
168. Najafi L., Malek M., Hadian A., et al. Depressive symptoms in patients with subclinical hypothyroidism – the effect of treatment with levothyroxine: a double-blind randomized clinical trial. Endocrine Research. 2015; 40(3): c. 121–126.
169. Bottiglieri T., Laundy M., Crellin R., et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000; 69(2): c. 228–232.
170. Cho H.S., Huang L.K., Lee Y.T., et al. Suboptimal Baseline Serum Vitamin B12 Is Associated With Cognitive Decline in People With Alzheimer"s Disease Undergoing Cholinesterase Inhibitor Treatment. Front Neurol. 2018; 9(325): c. 1–5.
171. Moore E., Mander A., Ames D., et al. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. Int Psychogeriatr. 2012; 24(4): c. 541–556.
172. Michelakos T., Kousoulis A.A., Katsiardanis K., et al. Serum Folate and B12 Levels in Association With Cognitive Impairment Among Seniors: Results From the VELESTINO Study in Greece and Meta-Analysis. Journal of Aging and Health. 2013; 25(4): c. 589–616
173. De Francesco D., Winston A., Underwood J., et al. Cognitive function, depressive symptoms and syphilis in HIV-positive and HIV-negative individuals. International Journal of STD & AIDS. 2019; 30(5): c. 440–446.
174. Marks M., Jarvis J.N., Howlett W., et al. Neurosyphilis in Africa: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2017; 11(8): e0005880. URL: https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0005880&type=printable
175. Crozatti L.L., de Brito M.H., Lopes B.N., de Campos F.P. Atypical behavioral and psychiatric symptoms: Neurosyphilis should always be considered. Autops Case Rep. 2015; 5(3): c. 43–47.
176. Costiniuk C.T., MacPherson P.A. Neurocognitive and psychiatric changes as the initial presentation of neurosyphilis. CMAJ. 2013; 185(6): c. 499–503.
177. Kristoferitsch W., Aboulenein-Djamshidian F., Jecel J., et al. Secondary dementia due to Lyme neuroborreliosis. Wien Klin Wochenschr. 2018; 130(15–16): c. 468–478.
178. Miller Z.A., Sturm V.E., Camsari G.B., et al. Increased prevalence of autoimmune disease within C9 and FTD/MND cohorts: Completing the picture. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016; 3(6): e301. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087253/pdf/NEURIMMINFL2016009704.pdf
179. Constantinides V.C., Kasselimis D.S., Paraskevas G.P. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as isolated aphasia in an adult. Neurocase. 2018; 24(4): c. 188–194.

180. Hebert J., El-Sadi F., Maurice C., et al. Adult-Onset Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor Encephalitis Presenting as a Non-Fluent Aphasia. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2018; 45(2): c. 248–251.
181. Ford A.H., Almeida O.P. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs Aging. 2019; 36(5): c. 419–434.
182. Smith A.D., Refsum H., Bottiglieri T., et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. J Alzheimers Dis. 2018; 62(2): c. 561–570.
183. McCaddon A., Miller J.W. Assessing the association between homocysteine and cognition: reflections on Bradford Hill, meta-analyses, and causality. Nutr Rev. 2015; 73(10): c. 723–735.
184. Douaud G., Refsum H., de Jager C.A., et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110: c. 9523–9528.
185. Hort J., O"Brien J.T., Gainotti G. et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer`s Disease. Eur J Neurol. 2010; 17(10): c. 1236–1248.
186. Frisoni G.B., Boccardi M., Barkhof F., et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer"s disease based on biomarkers. Lancet Neurol. 2017; 16(8): c. 661–676.
187. Shea Y.F., Chu L.W., Chan A.O., et al. A systematic review of familial Alzheimer"s disease: Differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences. J Formos Med Assoc. 2016; 115(2): c. 67–75.
188. Kowalska A. Poradnictwo i testowanie genetyczne dla rodzin z choroba Alzheimera [Genetic counseling and testing for families with Alzheimer"s disease]. Neurol Neurochir Pol. 2004; 38(6): c. 495–501.
189. Goldman J.S., Hahn S.E., Catania J.W., et al. American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genet. Med. 2011; 13: c. 597–605.
190. Forlenza O.V. Radanovic M., Talib L.L. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia. Alzheimer's & Dementia. 2015; 1: c. 455–463.
191. Blennow K., Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer'sdisease. J. Alzheimers Dis. 2009; 18(2): c. 413–417.
192. Koelsch G. BACE1 Function and Inhibition: Implications of Intervention in the Amyloid Pathway of Alzheimer"s Disease Pathology. Molecules (Basel, Switzerland). 2017; 22(10): 1723. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6151801/pdf/molecules-22-01723.pdf
193. Ritchie C., Smailagic N., Noel-Storr A.H., et al. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer"s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2017; 3(3): CD010803. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464349/pdf/CD010803.pdf
194. Ferreira D., Perestelo-Pérez L., Westman E., et al. Meta-Review of CSF Core Biomarkers in Alzheimer"s Disease: The State-of-the-Art after the New Revised Diagnostic Criteria. Front Aging Neurosci. 2014; 6: 47. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970033/pdf/fnagi-06-00047.pdf
195. Shaw L.M., Arias J., Blennow K. et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018; 14(11): c. 1505–1521.
196. Rosa M., Perucchi J., Medeiros L.R., et al. Accuracy of cerebrospinal fluid Aβ(1-42) for Alzheimer"s disease diagnosis: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2014; 40(2): c. 443–454.
197. Wallin A., Kapaki E., Boban M., et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease - A consensus report. BMC Neurol. 2017; 17(1): 102. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5442599/pdf/12883_2017_Article_877.pdf
198. Moroney J.T., Tang M.X., Berglund L., et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. JAMA. 1999; 282(3): c. 254–260.
199. Anstey K.J., Ashby-Mitchell K., Peters R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2017; 56(1): c. 215–228.
200. Appleton J.P., Scutt P., Sprigg N., Bath P.M. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. Clin Sci (Lond). 2017; 131(14): c. 1561–1578.
201. Rahemtullah A., Van Cott E.M. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131(6): c. 890–901.
202. Engelborghs S. Clinical indications for analysis of Alzheimer's disease CSF biomarkers. Rev Neurol (Paris) 2013; 169: c. 709–714.
203. Чердак М.А., Яхно Н.Н. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств. Неврологический журнал. 2012; 17(5): с. 10–15.

204. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K., et al. Cerebrospinal fluid β-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. Arch. Neurol. 2009; 66(3): c. 382–389.
205. Rivero-Santana A., Ferreira D., Perestelo-Pérez L., et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Differential Diagnosis between Alzheimer"s Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: Systematic Review, HSROC Analysis, and Confounding Factors. J Alzheimers Dis. 2017; 55(2): c. 625–644.
206. Baldeiras I., Santana I., Leitão M.J., et al. Cerebrospinal fluid Aβ40 is similarly reduced in patients with Frontotemporal Lobar Degeneration and Alzheimer"s Disease. J Neurol Sci. 2015; 358(1–2): c. 308–316.
207. Irwin D.J., McMillan C.T., Toledo J.B., et al. Comparison of cerebrospinal fluid levels of tau and Aβ 1-42 in Alzheimer disease and frontotemporal degeneration using 2 analytical platforms. Arch Neurol. 2012; 69(8): c. 1018–1025.
208. Lleo A., Irwin D.J., Illán-Gala I., et al. A 2-Step Cerebrospinal Algorithm for the Selection of Frontotemporal Lobar Degeneration Subtypes. JAMA Neurol. 2018; 75(6): c. 738–745.
209. Ishiki A., Kamada M., Kawamura Y., et al. Glial fibrillar acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer"s disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration. J. Neurochem. 2016; 136: c. 258–261.
210. van Harten A.C., Kester M.I., Visser P.J., et al. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2011; 49(3): c. 353–366.
211. Mukaetova-Ladinska E.B., Monteith R., Perry E.K. Cerebrospinal fluid biomarkers for dementia with Lewy bodies. International Journal of Alzheimer's Disease 2010; 2010: 536538, 17 c. URL: http://downloads.hindawi.com/journals/ijad/2010/536538.pdf
212. Beynon R., Sterne J.A., Wilcock G., et al. Is MRI better than CT for detecting a vascular component to dementia? A systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2012; 12(33): c. 1–10.
213. Health Quality Ontario. The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2014; 14(1): c. 1–64.
214. Clarfield A.M. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. Arch Intern Med 2003; 163: c. 2219–2229.
215. Jelic V., Kowalski J. Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment. Clin EEG Neurosci. 2009; 40: c. 129–142.
216. Wieser H.G., Schindler K., Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt–Jakob disease. Clin Neurophysiol. 2006; 117: c. 935–951.
217. Liedorp M., van der Flier W.M., Hoogervorst E.L., et al. Associations between patterns of EEG abnormalities and diagnosis in a large memory clinic cohort. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009; 27: c. 18–23.
218. De Flores R., La Joie R., Chételat G. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. Neuroscience. 2015; 309: c. 29–50.
219. Frisoni G.B., Jack C.R. HarP: the EADC-ADNI harmonized protocol for manual hippocampal segmentation. A standard of reference from a global working group. Alzheimers Dement. 2015; 11: c. 107–110.
220. Ledig C., Schuh A., Guerrero R. et al. Structural brain imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: biomarker analysis and shared morphometry database. Sci Rep. 2018; 8: 11258. URL: https://www.nature.com/articles/s41598-018-29295-9.pdf
221. Park M., Moon W.J. Structural MR Imaging in the Diagnosis of Alzheimer"s Disease and Other Neurodegenerative Dementia: Current Imaging Approach and Future Perspectives. Korean J Radiol. 2016; 17(6): c. 827–845.
222. Scheltens P., Launer L.J., Barkhof F., et al. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. J Neurol. 1995; 242: c. 557–560.
223. Scheltens P., Leys D., Barkhof F., et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer"s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992; 55: c. 967–972.
224. Martínez G., Vernooij R.W., Fuentes Padilla P., et al. 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer"s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD012884. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6486287/pdf/CD012884.pdf
225. Martínez G., Vernooij R.W., Fuentes Padilla P., et al. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer"s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD012883. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485979/pdf/CD012883.pdf
226. Martínez G., Vernooij R.W., Fuentes Padilla P., et al. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer"s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive

impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD012216. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6486090/pdf/CD012216.pdf
227. Valotassiou V., Malamitsi J., Papatriantafyllou J., et al. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease. Annals of Nuclear Medicine. 2018; 32(12): c. 1–11.
228. Zhao Q., Chen X., Zhou Y. Quantitative multimodal multiparametric imaging in Alzheimer"s disease. Brain Inform. 2016; 3(1): c. 29–37.
229. Zhang S., Smailagic N., Hyde C., et al. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer"s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2014; (7): CD010386. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464750/pdf/CD010386.pdf
230. He W., Liu D., Radua J., et al. Meta-analytic comparison between PIB-PET and FDG-PET results in Alzheimer"s disease and MCI. Cell Biochem Biophys. 2015; 71(1): c. 17–26.
231. Kantarci K. Magnetic Resonance Spectroscopy in Common Dementias. Neuroimag Clin N Am. 2013; 23: c. 393–406.
232. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. Alzheimer disease and associated disorders. 2014; 28(3): c. 206–218.
233. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Work Group. Neurology. 1993; 43: c. 250–260.
234. Filippi M., Agosta F., Barkhof F. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of Dementia. European Journal of Neurology. 2012; 19: c. 1487–1511.
235. van Straaten E.C., Scheltens P., Knol D.L., et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. Stroke 2003; 34: c. 1907–1912.
236. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб.: ВМедА, 2006; 158 с.
237. Ding M., Qiu C. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: an Epidemiologic Review. Curr Epidemiol Rep. 2018; 5(3): c. 252–261.
238. Santangeli P., Di Biase L., Bai R., et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. Heart Rhythm. 2012; 9(11): c. 1761–1768.
239. Islam M.M., Poly T.N., Walther B.A., et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia: A Meta-Analysis. Front Aging Neurosci. 2019; 11(305): c. 1–15.
240. Dagres N., Chao T.F., Fenelon G., et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/AsiaPacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society(LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? Europace 2018; 20: c. 1399–1421.
241. Arangalage D., Ederhy S., Dufour L., et al. Relationship between cognitive impairment and echocardiographic parameters: a review. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28(3): c. 264–274.
242. Malojcic B., Giannakopoulos P., Sorond F.A., et al. Ultrasound and dynamic functional imaging in vascular cognitive impairment and Alzheimer"s disease. BMC Med. 2017; 15(1): 27. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5299782/pdf/12916_2017_Article_799.pdf
243. Wendell C.R., Waldstein S.R., Ferrucci L., et al. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia. Stroke. 2012; 43(12): c. 3319–3324.
244. Li X., Ma X., Lin J., et al. Severe carotid artery stenosis evaluated by ultrasound is associated with post stroke vascular cognitive impairment. Brain Behav. 2017; 7: e00606. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/brb3.606
245. Яхно Н.Н., Федорова Т.С., Дамулин И.В. и соавт. Влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111(3): с. 31–37.
246. Bisenius S., Neumann J. and Schroeter M.L. Validating new diagnostic imaging criteria for primary progressive aphasia via anatomical likelihood estimation meta-analyses. Eur J Neurol. 2016; 23: c. 704–712.
247. Schroeter M.L., Neumann J. Combined Imaging Markers Dissociate Alzheimer"s Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration - An ALE Meta-Analysis. Front Aging Neurosci. 2011; 3: 10. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2011.00010/pdf
248. Schroeter M.L., Laird A.R., Chwiesko C., et al. Conceptualizing neuropsychiatric diseases with multimodal data-driven meta-analyses – the case of behavioral variant frontotemporal dementia. Cortex. 2014; 57: c. 22–37.
249. Fathy Y.Y., Hoogers S.E., Berendse H.W. et al. Differential insular cortex sub-regional atrophy in neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. Brain Imaging and Behavior. 2019. URL: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11682-019-00099-3.pdf
250. Chapleau M., Aldebert J., Montembeault M., Brambati S. Atrophy in Alzheimer's Disease and Semantic Dementia: An ALE Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. Journal of Alzheimer"s Disease 2016; 54(3): c. 941–955.

251. Cerami C. et al. Motor neuron dysfunctions in the frontotemporal lobar degeneration spectrum: A clinical and neurophysiological study. J Neurol Sci. 2015; 351(1-2): c. 72–77.
252. Chester C., de Carvalho M., Miltenberger G., et al. Rapidly progressive frontotemporal dementia and bulbar amyotrophic lateral sclerosis in Portuguese patients with C9orf72 mutation. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2013; 14(1): c. 70–72.
253. Benatar M., Wuu J., Fernandez C., et al. Motor neuron involvement in multisystem proteinopathy: implications for ALS. Neurology. 2013; 80(20): c. 1874–1880.
254. Cantone M., Di Pino G., Capone F., et al. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and in the management of dementia. Clinical Neurophysiology. 2014; 125(8): c. 1509–1532.
255. Benussi A., Di Lorenzo F., Dell"Era V., et al. Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. Neurology. 2017; 89 (7): c. 665–672.
256. Pierantozzi M., Panella M., Palmieri M.G., et al. Different TMS patterns of intracortical inhibition in early onset Alzheimer dementia and frontotemporal dementia. Clinical Neurophysiology. 2004; 115(10): c. 2410–2418.
257. Burton E.J. et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer"s disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. Brain. 2009; 132(1): c. 195–203.
258. Harper L., Fumagalli G.G., Barkhof F. et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. Brain. 2016; 139(4): c. 1211–1225.
259. Nedelska Z., Ferman T.J., Boeve B.F. et al. Pattern of brain atrophy rates in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. Neurobiology of aging. 2015; 36(1): c. 452–461.
260. Barber R., Ballard C., McKeith I.G. et al. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. Neurology. 2000; 54(6): c. 1304–1309.
261. Barber R., Scheltens P., Gholkar A. et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1999; 67(1): c. 66–72.
262. Tiraboschi P., Corso A., Guerra U.P., et al. I-2beta- carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomogra- phy and (123) I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from other dementias: a comparative study. Ann Neurol 2016; 80: c. 368–378.
263. Komatsu J., Samuraki M., Nakajima K., et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicentre 3-year follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018; 89(11): c. 1167–1173.
264. McKeith I., O"Brien J., Walker Z. et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. The Lancet Neurology. 2007; 6(4): c. 305–313.
265. Bonanni L., Thomas A., Tiraboschi P. et al. EEG comparisons in early Alzheimer"s disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson"s disease with dementia patients with a 2-year follow-up. Brain. 2008; 131(3): c. 690–705.
266. Bonanni L., Perfetti B., Bifolchetti S. et al. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. Neurobiology of aging. 2015; 36(1): c. 434–445.
267. Colloby S.J., Cromarty R.A., Peraza L.R. et al. Multimodal EEG-MRI in the differential diagnosis of Alzheimer"s disease and dementia with Lewy bodies. Journal of psychiatric research. 2016; 78: c. 48–55.
268. van der Zande J.J., Gouw A.A., van Steenoven I. et al. EEG characteristics of dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and mixed pathology. Frontiers in aging neuroscience. 2018; 10(190): c. 1–10. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00190/full
269. Breton A., Casey D., Arnaoutoglou N.A. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. Int J Geriatr Psychiatry. 2019; 34(2): c. 233–242.
270. Belleville S., Fouquet C., Hudon C. et al. Neuropsychological Measures that Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer"s type dementia in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. Neuropsychol Rev. 2017; 27: c. 328–353.
271. Borson S., Scanlan J.M., Chen P.J., et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc 2003; 51: c. 1451–1454.
272. Гуторова Д.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Спецвыпуски. 2016; 116(6): с. 35–40.
273. Apostolova L.G., Cummings J.L. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008; 25(2): c. 115–126.
274. Aalten P., Verhey F.R., Boziki M., et al. Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. Dement Geriatr

Cogn Disord. 2008; 25(1): c. 1–8.
275. Cordell C.B., Borson S., Boustani M., et al. Medicare Detection of Cognitive Impairment Workgroup. Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive. Alzheimer's & Dementia. 2013; 9: c. 141–150.
276. Prado C.E., Watt S., Treeby M.S., Crowe S.F. Performance on neuropsychological assessment and progression to dementia: A meta-analysis. Psychol Aging. 2019; 34(7): c. 954–977.
277. Fage B.A., Chan C.C., Gill S.S., et al. Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer"s disease dementia and other dementias within a community setting. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 3(2): CD010860. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010860.pub2/epdf/full
278. Seitz D.P., Chan C.C., Newton H.T., et al. Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer"s disease dementia and other dementias within a primary care setting. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2: CD011415. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6491332/pdf/CD011415.pdf
279. Chan C.C.H., Fage B.A., Burton J.K., et al. Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias within a secondary care setting. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019; 9: CD011414. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011414.pub2/full
280. Knopman D.S., DeKosky S.T., Cummings J.L., et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001; 56(9): c. 1143–1153.
281. Feldman H.H., Jacova C., Robillard A., et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. CMAJ. 2008; 178(7): c. 825–836.
282. Lindbergh C.A., Dishman R.K., Miller L.S. Functional Disability in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuropsychol Rev. 2016; 26(2): c. 129–159.
283. Castilla-Rilo J., López-Arrieta J., Bermejo-Pareja F., et al. Instrumental activities of daily living in the screening of dementia in population studies: a systematic review and meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2007; 22(9): c. 829–836.
284. Gallagher D., Fischer C.E., Iaboni A. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. Can J Psychiatry. 2017; 62(3): c. 161–169.
285. Sorbi S., Hort J., Erkinjuntti T. et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur J Neurol. 2012; 19(9): c. 1159–1179.
286. Backhouse A., Ukoumunne O.C., Richards D.A. et al. The effectiveness of community-based coordinating interventions in dementia care: a meta-analysis and subgroup analysis of intervention components. BMC Health Serv Res. 2017; 17: 717. URL: https://bmchealthservres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12913-017-2677-2
287. Ganguli M., Dodge H.H., Shen C., DeKosky S.T. Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study. Neurology 2004; 63: c. 115–121.
288. Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. Neurology 2007; 68: c. 1909–1916.
289. Lopez O.L., Kuller L.H., Becker J.T., et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Arch Neurol. 2007; 64: c. 416–420.
290. Huey E.D., Manly J.J., Tang M.X., et al. Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample. Alzheimers Dement. 2013; 9: c. 632–639.
291. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975; 12(3): c. 189–198.
292. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roqué I., et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer"s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2015; (3): CD010783. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010783.pub2/epdf/full
293. Creavin S.T., Wisniewski S., Noel-Storr A.H., et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. Cochrane Database Syst Rev. 2016; (1): CD011145. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011145.pub2/epdf/full
294. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции / О.С.Левин.–8-е изд.–М.: МЕДпресс-информ, 2017; 192 с.
295. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / под общ. ред. акад. РАН Н.Н.Яхно. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2018; 320 с.
296. Ghafar M.Z.A.A., Miptah H.N., O"Caoimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. Int J Geriatr Psychiatry. 2019; 34(8): c. 1114–1127.
297. McGovern A., Pendlebury S.T., Mishra N.K., et al. Test Accuracy of Informant-Based Cognitive Screening Tests for Diagnosis of Dementia and Multidomain Cognitive Impairment in Stroke. Stroke. 2016; 47(2): 329–335.

298. Moulin S., Leys D. Stroke occurring in patients with cognitive impairment or dementia. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2017; 75(2): c. 117–121.
299. Чердак М.А. Клиническая гетерогенность постинсультных когнитивных расстройств. Неврологический журнал. 2017; 22(5): с. 259–266.
300. Coleman K., Coleman B., MacKinley J., et al. Detection and Differentiation of Frontotemporal Dementia and Related Disorders From Alzheimer Disease Using the Montreal Cognitive Assessment. Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2016; 30(3): c. 258–263.
301. Deutsch M.B., Liang L.J., Jimenez E.E., et al. Are we comparing frontotemporal dementia and Alzheimer disease patients with the right measures?.Int Psychogeriatr. 2016; 28(9): c. 1481–1485.
302. Rosen H.J., et al. Neuropsychological and functional measures of severity in Alzheimer disease, frontotemporal dementia, and semantic dementia. Alzheimer Disease and Associated Disorders. 2004; 18: c. 202–207.
303. Freitas S., Simões M.R., Alves L., et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Validation study for Frontotemporal Dementia. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. 2012; 25(3): c. 146–154.
304. Hsieh S., Schubert S., Hoon C., et al. Validation of the Addenbrooke"s Cognitive Examination III in Frontotemporal Dementia and Alzheimer"s Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2013; 36: c. 242–250.
305. Bier J.C., Ventura M., Donckels V., et al. Is the Addenbrooke"s cognitive examination effective to detect frontotemporal dementia? J Neurol. 2004; 251(4): c. 428–431.
306. Larner A.J., Mitchell A.J. A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke"s Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke"s Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. Int Psychogeriatr. 2014; 26(4): c. 555–563.
307. Dudas R.B., Berrios G.E., Hodges J.R. The Addenbrooke"s cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. Am J Geriatr Psychiatry. 2005; 13(3): c. 218–226.
308. Milan G., Lamenza F., Iavarone A., et al. Frontal Behavioural Inventory in the differential diagnosis of dementia. Acta Neurologica Scandinavica. 2008; 117: c. 260–265.
309. Iavarone A., Ronga B., Pellegrino L., et al. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative data from an Italian sample and performances of patients with Alzheimer"s disease and frontotemporal dementia. Funct Neurol. 2004; 19(3): c. 191–195.
310. Stamelou M., Diehl-Schmid J., Hapfelmeier A., et al. The frontal assessment battery is not useful to discriminate progressive supranuclear palsy from frontotemporal dementias. Parkinsonism Relat Disord. 2015; 21(10): c. 1264–1268.
311. Castiglioni S., Pelati O., Zuffi M., et al. The Frontal Assessment Battery Does Not Differentiate Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 22: c. 125–131.
312. Alberici A., Geroldi C., Cotelli M. et al. The Frontal Behavioural Inventory (Italian version) differentiates frontotemporal lobar degeneration variants from Alzheimer"s disease. Neurol Sci. 2007; 28: c. 80–86.
313. Slachevsky A., Villalpando J.M., Sarazin M., et al. Frontal Assessment Battery and Differential Diagnosis of Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. Arch Neurol. 2004; 61(7): c. 1104–1107.
314. Gainotti G. The format of conceptual representations disrupted in semantic dementia: A position paper. Cortex. 2012; 48(5): c. 521–529.
315. Binder J.R., Desai R.H., Graves W.W., Conant L.L. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. Cereb Cortex. 2009; 19(12): c. 2767–2796.
316. Berndt R.S., Mitchum C.C., Haendiges A.N. Comprehension of reversible sentences in "agrammatism": a meta-analysis. Cognition. 1996; 58(3): c. 289–308.
317. Faroqi-Shah Y. Are regular and irregular verbs dissociated in non-fluent aphasia?: A meta-analysis. Brain Research Bulletin. 2007; 74(1–3): c. 1–13.
318. Meyer A.M., Mack J.E., Thompson C.K. Tracking Passive Sentence Comprehension in Agrammatic Aphasia. J Neurolinguistics. 2012; 25(1): c. 31–43.
319. Bertoux M., de Souza L.C., O'Callaghan C., et al. Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Amnesia? Journal of Alzheimer"s Disease. 2016; 49(4): c. 1065–1074.
320. Mathias J.L., Morphett K. Neurobehavioral differences between Alzheimer"s disease and frontotemporal dementia: A meta-analysis, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2010; 32(7): c. 682–698.
321. Hutchings R., Palermo R., Piguet O. et al. Disrupted Face Processing in Frontotemporal Dementia: A Review of the Clinical and Neuroanatomical Evidence. Neuropsychol Rev. 2017; 27: c. 18–22.

322. Harciarek M., Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. Int Rev Psychiatry. 2013; 25(2): c. 178–196.
323. Savage S.A., Lillo P., Kumfor F., et al. Emotion processing deficits distinguish pure amyotrophic lateral sclerosis from frontotemporal dementia. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2014; 15(1–2): c. 39–46.
324. Hutchinson A.D., Mathias J.L. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer"s disease: a meta-analytic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78(9): c. 917–928.
325. Johnen A., Bertoux M. Psychological and Cognitive Markers of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia-A Clinical Neuropsychologist"s View on Diagnostic Criteria and Beyond. Front Neurol. 2019; 10: 594. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.00594/pdf
326. Poos J., Jiskoot L., Papma J., et al. Meta-analytic Review of Memory Impairment in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. Journal of the International Neuropsychological Society. 2018; 24(6): c. 593–605.
327. Eikelboom W.S., Janssen N., Jiskoot L.C., et al. Episodic and working memory function in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2018; 92: c. 243–254.
328. Чимагомедова А.Ш., Ляшенко Е.А., Бабкина О.В. и соавт. Социальные когнитивные функции при нейродегенеративных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(11): с. 168–173.
329. Biundo R., Weis L., Bostantjopoulou S. et al. MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. Journal of Neural Transmission. 2016; 123(4): c. 431–438.
330. Wang C.S.M., Pai M.C., Chen P.L. et al. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination performance in patients with mild-to-moderate dementia with Lewy bodies, Alzheimer"s disease, and normal participants in Taiwan. International psychogeriatrics. 2013; 25(11): c. 1839–1848.
331. Shimomura T., Mori E., Yamashita H. et al. Cognitive loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. Archives of Neurology. 1998; 55(12): c. 1547–1552.
332. Johnson D.K., Morris J.C., Galvin J.E. Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. Neurology. 2005; 65(8): c. 1232–1238.
333. Hamilton J.M., Salmon D.P., Galasko D. et al. Visuospatial deficits predict rate of cognitive decline in autopsy-verified dementia with Lewy bodies. Neuropsychology. 2008; 22(6): c. 729–737.
334. Mori E., Shimomura T., Fujimori M. et al. Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies. Archives of Neurology. 2000; 57(4): c. 489–493.
335. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. Sleep medicine. 2013; 14(8): c. 754–762.
336. Pao W.C., Boeve B.F., Ferman T.J. et al. Polysomnographic findings in dementia with Lewy bodies. The neurologist. 2013; 19(1): c. 1–6.
337. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization, 2019; 96 c.
338. Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019; 321(6): c. 553–561.
339. Beishon L.C., Harrison J.K., Harwood R.H., et al. The evidence for treating hypertension in older people with dementia: a systematic review. J Hum Hypertens. 2014; 28(5): c. 283–287.
340. Axelsson J., Reinprecht F., Siennicki-Lantz A., Elmstahl S. Low ambulatory blood pressure is associated with lower cognitive function in healthy elderly men. Blood Press. Monit. 2008; 13: c. 269–275.
341. Huang C.-Q., Dong B.-R., Zhang Y.-L., et al. Cognitive impairment and hypertension among Chinese nonagenarians and centenarians. Hypertens. Res. 2009; 32: c. 554–558.
342. Forte G., De Pascalis V., Favieri F., Casagrande M. Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance: A Systematic Review. J Clin Med. 2019; 9(1): 34. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019226/pdf/jcm-09-00034.pdf
343. Song D., Yu D.S.F., Li P.W.C., Lei Y. The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2018; 79: c. 155–164.
344. Northey J.M., Cherbuin N., Pumpa K.L., et al. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. Br J Sports Med. 2018; 52(3): c. 154–160.
345. Barha C.K., Davis J.C., Falck R.S., et al. Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. Front

Neuroendocrinol. 2017; 46: c. 71–85.
346. Singh B., Parsaik A.K., Mielke M.M., et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer"s disease: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2014; 39(2): c. 271–282.
347. Chandler M.J., Parks A.C., Marsiske M., et al. Everyday Impact of Cognitive Interventions in Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis. Neuropsychol Rev. 2016; 26(3): c. 225–251.
348. Sherman D.S., Mauser J., Nuno M., Sherzai D. The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Meta-Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures. Neuropsychol Rev. 2017; 27(4): c. 440–484.
349. Beydoun M.A., Beydoun H.A., Gamaldo A.A., et al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2014; 14: 643. URL: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2458-14-643
350. Petersen R.C., Lopez O.L., Armstrong M.J. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Neurology 2018; 90: c. 126–135.
351. Green A.R., Oh E., Hilson L., et al. Anticholinergic burden in older adults with mild cognitive impairment. J. Am. Geriatr. Soc. 2016; 64: e313–e314.
352. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J. Am. Geriatr. Soc. 2012; 60: c. 616–631.
353. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015; 44: c. 213–218.
354. Hill N.T., Mowszowski L., Naismith S.L., et al. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 2017; 174(4): c. 329–340.
355. Gavrilova S.I., Preuss U.W., Wong J.W., et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2014; 29: 1087–1095.
356. Zhao M.X., Dong Z.H., Yu Z.H., et al. Effects of Ginkgo biloba extract in improving episodic memory of patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2012; 10: c. 628–634.
357. Kasper S., Bancher C., Eckert A., et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. World J Biol Psychiatry. 2020; 5: c. 1–16.
358. Kandiah N., Ong P.A., Yuda T., et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. CNS Neurosci Ther. 2019; 25(2): c. 288–298.
359. DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L., et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; 300: c. 2253–2262.
360. Vellas B., Coley N., Ousset P.J., et al. Long-term use of standardized Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer"s disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012; 11: c. 851–859.
361. Marvanova M. Mental Health Clinician Antipsychotic use in elderly patients with dementia: Efficacy and safety concerns. 2014; 4(4): c. 170–176.
362. Doody R.S., Ferris S.H., Salloway S., et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48week randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2009; 72: c. 1555–1561.
363. Salloway S., Ferris S., Kluger A., et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: A randomized placebo-controlled trial. Neurology 2004; 63: c. 651–657.
364. Winblad B., Gauthier S., Scinto L., et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. Neurology 2008; 70: c. 2024–2035.
365. Feldman H.H., Ferris S., Winblad B., et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer"s disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study. Lancet Neurol 2007; 6: c. 501–512.
366. Knight R., Khondoker M., Magill N., et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine in treating the cognitive symptoms of dementia. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2018; 45: c. 131–151.
367. Na R., Yang J.H., Yeom Y., et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonpharmacological Interventions for Moderate to Severe Dementia. Psychiatry Investig. 2019; 16(5): c. 325–335.
368. Zhang N., Wei C., Du H., et al. The Effect of Memantine on Cognitive Function and Behavioral and Psychological Symptoms in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease Patients. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2015; 40(1–2): c. 85–93.
369. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer"s disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 6(6): CD001190. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001190.pub3/pdf/CDSR/CD001190/CD001190.pdf

370. Wilkinson D., Andersen H.F. Analysis of the Effect of Memantine in Reducing the Worsening of Clinical Symptoms in Patients with Moderate to Severe Alzheimer"s Disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2007; 24(2): c. 138–145.
371. McShane R., Westby M.J., Roberts E. et al. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 3: CD003154. URL: https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6
372. Kishi T., Matsunaga S., Oya K. et al. Memantine for Alzheimer"s Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. J. Alzheimers Dis. 2017; 60(2): c. 401–425.
373. Doody R.S., Tariot P.N., Pfeiffer E. et al. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia. 2007; 3: c. 7–17.
374. Cummings J., Lai Te-Jen, Hemrungrojn S. et al. Role of Donepezil in the Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2016; 22: c. 159–166.
375. Randle J.M., Heckman G., Oremus M., Ho J. Intermittent Antipsychotic Medication, and Mortality in Institutionalized Older Adults: A Scoping Review Int J Geriatr Psychiatry. 2019; 34: c. 906–920.
376. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2003; 361(9369): c. 1581–1589.
377. Schneider L.S., Dagerman K., Insel P.S. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry. 2006; 14(3): c. 191–210.
378. Trifiro G., Spina E., Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical and conventional agents have a similar safety profile? Pharmacol Res. 2009; 59(1): c. 1–12.
379. Dolder C.R., Nealy K.L., McKinsey J. Valproic acid in dementia: does an optimal dose exist? J. Pharm. Pract. 2012; 25(2): c. 142–150.
380. Greenstein A., Chen A., Copeli F., et al. Gabapentin for behavioral and psychiatric symptoms of dementia. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2020; 28(4), Supplement: c. S85.
381. Rabins P.V., Blacker D., Rovner B.W., et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias, second edition. Am J Psychiatry. 2007; 164(12 Suppl): c. 5–56.
382. Mulsant B.H., Blumberger D.M., Ismail Z. et al. A systematic approach to the pharmacotherapy of geriatric major depression. Clin Geriatr Med. 2014; 30(3): c. 517–534.
383. Bennabi D., Yrondi A., Charpeaud T., et al. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions. French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental). BMC Psychiatry. 2019; 19(1): 50. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354367/pdf/12888_2019_Article_2025.pdf
384. An H., Choi B., Park K.-W. et al. The effect of escitalopram on mood and cognition in depressive Alzheimer"s disease subjects. Journal of Alzheimer"s disease 2017; 2: c. 727–735.
385. Sharp S.I., Ballard C.G., Ziabreva I. et al. Cortical Serotonin 1A Receptor Levels Are Associated with Depression in Patients with Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008; 26: c. 330–338.
386. Buciuta A., Vinasi R.C., Coman H.G. Antidepressant Treatment for Depression in Alzheimer"s Dementia: Systematic Review Article. Journal of Aging Science. 2020; 8(3): 1000229. URL: https://www.longdom.org/pdfdownload.php?download=open-access/antidepressant-treatment-for-depression-in-alzheimers-dementia-systematic-review-article.pdf&aid=54498
387. Dudas R., Malouf R., McCleery J., Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 8(8): CD003944. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003944.pub2/epdf/full
388. Nelson J.C., Devanand D.P. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. J Am Geriatr Soc. 2011; 59(4): c. 577–585.
389. Kinnunen K.M., Vikhanova A., Livingston G. The management of sleep disorders in dementia: an update. Curr Opin Psychiatry. 2017; 30(6): c. 491–497.
390. Ooms S., Ju Y.E. Treatment of Sleep Disorders in Dementia. Curr Treat Options Neurol. 2016; 18(9): 40. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363179/pdf/nihms852926.pdf
391. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2016; 2: с. 41–51.
392. Massironi G., Galluzzi S., Frisoni G.B. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. Int Psychogeriatr. 2003;15(4): c. 377–383.
393. Larsson V., Aarsland D., Ballard C. et al. The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson"s disease dementia. Int. J. Geriat. Psychiatry. 2010;

25: c. 1030–1038.
394. Bloom H.G., Ahmed I., Alessi C.A. et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. J Am Geriatr Soc. 2009; 57(5): c. 761–789.
395. Gitlin L.N., Winter L., Dennis M.P., et al. Targeting and managing behavioral symptoms in individuals with dementia: a randomized trial of a nonpharmacological intervention. J Am Geriatr Soc. 2010; 58(8): c. 1465–1474.
396. Mendelson W.B. Combining pharmacologic and nonpharmacologic therapies for insomnia. J Clin Psychiatry. 2007; 68 (Suppl.5): c. 19–23.
397. Guarnieri B., Musicco M., Caffarra P. et al. Recommendations of the Sleep Study Group of the Italian Dementia Research Association (SINDem) on clinical assessment and management of sleep disorders in individuals with mild cognitive impairment and dementia: a clinical review. Neurol Sci. 2014; 35(9): c. 1329–1348.
398. Parati G., Lombardi C., Hedner J., et al. European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens. 2012; 30: c. 633–646.
399. Wang M.L., Wang C., Tuo M., et al. Cognitive Effects of Treating Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Alzheimers Dis. 2020; 75(3): c. 705–715.
400. Bombois S., Derambure P., Pasquier F., Monaca C. Sleep disorders in aging and dementia. The journal of nutrition, health & aging. 2010; 14(3): c. 212–217.
401. Deschenes C.L., McCurry S.M. Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia. Current psychiatry reports. 2009; 11(1): c. 20–26.
402. Stepnowsky C.J. Jr, Marler M.R., Ancoli-Israel S. Determinants of nasal CPAP compliance. Sleep Med. 2002; 3(3): c. 239–247.
403. Ayalon L., Ancoli-Israel S., Stepnowsky C. et al. Adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea. Am J Geriatr Psychiatry. 2006; 14(2): c. 176–180.
404. Dou K.X., Tan M.S., Tan C.C. et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer"s disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. Alzheimers Res Ther. 2018; 10(126): c. 1–10. URL: https://alzres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13195-018-0457-9
405. Birks J.S. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer"s disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 1: CD005593. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005593/epdf/full
406. Lopez O.L., Becker J.T., Saxton J. et al. Alteration of a clinically meaningful outcome in the natural history of Alzheimer's disease by cholinesterase inhibition. J. Am. Geriatr. Soc. 2005; 53: c. 83–87.
407. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer"s disease (amended). /TA217. NICE technology appraisal guidance/ London: NICE. 2011. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta217/resources/donepezil-galantamine-rivastigmine-and-memantine-for-the-treatment-of-alzheimers-disease-pdf-82600254699973
408. Cummings J., Froelich L., Black S.E. et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm2) in Alzheimer"s disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 33: c. 341–353.
409. Winblad B., Black S.E., Homma A., et al. Donepezil treatment in severe Alzheimer"s disease: a pooled analysis of three clinical trials. Curr Med Res Opin 2009; 25: c. 2577–2587.
410. Sabbagh M., Cummings J. Progressive cholinergic decline in Alzheimer's disease: consideration for treatment with donepezil 23 mg in patients with moderate to severe symptomatology. BMC Neurology. 2011; 11: 21. URL: https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-11-21
411. Wimo A., Winblad B., Shah S.N. et al. Impact of donepezil treatment for Alzheimer's disease on caregiver time. Current Medical Research and Opinion. 2004; 20(8): c. 1221–1225.
412. Jelic V., Haglund A., Kowalski J. et al. Donepezil treatment of severe Alzheimer's disease in nursing home settings. A responder analysis. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2008; 26(5): c. 458–466.
413. Feldman H., Gauthier S., Hecker J. et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology. 2001; 57(4): c. 613–620.
414. Farlow M.R., Salloway S., Tariot P.N. et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind study. Clinical Therapeutics. 2010; 32(7): c. 1234–1251.
415. Farlow M.R, Grossberg G., Gauthier S. et al. The ACTION study: methodology of a trial to evaluate safety and efficacy of a higher dose rivastigmine transdermal patch in severe

Alzheimer"s disease. Curr Med Res Opin. 2010; 26(10): c. 2441–2447.
416. Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer"s disease. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2002; 127: c. 64–72.
417. Gauthier S., Emre M., Farlow M.R. et al. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer"s disease: switching cholinesterase inhibitors. Curr Med Res Opin 2003; 19: c. 707–714.
418. Mohs R.C., Doody R.S., Morris J.C. et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. Neurology 2001; 57: c. 481–488.
419. Karaman Y., Erdogan F., Koseoglu E. et al. A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005; 19: c. 51–56.
420. Lopez O.L., Becker J.T., Wisniewski S. et al Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002; 72: c. 310–314.
421. Howard R., McShane R., Lindesay J. et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer"s disease. N. Engl. J. Med. 2012; 366: c. 893–903.
422. Doody R.S., Geldmacher D.S., Gordon B. et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch. Neurol. 2001; 58: c. 427–433.
423. Bond M., Rogers G., Peters J. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer"s disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2012; 16(21): c. 1–470.
424. Hansen R.A., Gartlehner G., Webb A.P. et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Clinical Interventions in Aging. 2008; 3(2): c. 211–225.
425. Kim D.H., Brown R.T., Ding E.L. et al. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc. 2011; 59: c. 1019–1031.
426. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. et al Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2006; 14(8): c. 704–1543.
427. Shi X., Lin X., Hu R. et al. Toxicological Differences Between NMDA Receptor Antagonists and Cholinesterase Inhibitors. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias. 2016; 31(5): c. 405–412.
428. Jones R.W., Bayer A., Inglis F., et al. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer"s disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2007; 22(3): c. 258–262.
429. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2014; 18(5): pyu115. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4376554/pdf/pyu115.pdf.
430. Parsons C.G., Danysz W., Dekundy A., Pulte I. Memantine and Cholinesterase Inhibitors: Complementary Mechanisms in the Treatment of Alzheimer's Disease. Neurotox Res. 2013; 24: c. 358–369.
431. Tsoi K.F., Chan J.Y.C., Leung N.W.Y. et al. Combination Therapy Showed Limited Superiority Over Monotherapy for Alzheimer Disease: A Meta-analysis of 14 Randomized Trials. Journal of the American Medical Directors Association. 2016; 17(9): 863.e1–e8.
432. Schmidt R., Hofer E., Bouwman F.H. et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. Eur. J. Neurol. 2015; 22: c. 889–898.
433. Schmidtke K., Holthoff V., Kressig R.W., Molinuevo J.L. Combination of Memantine and cholinesterase inhibitors in the treatment of AD. Neurology News. 2011; 1: c. 1–8.
434. Gillette-Guyonnet S., Andrieu S., Nourhashemi F., et al. Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antidementia drugs. Alzheimers Dement. 2011; 7: c. 579–592.
435. Chen R., Chan P.T., Chu H., et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. PLoS One. 2017; 12(8): e0183586. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565113/pdf/pone.0183586.pdf
436. Otálora-Esteba M., García-Alfonso C., Velasco M., et al. Rivastigmina parches sola o combinada con memantina, comparada con memantina sola en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y severa: revisión sistemática de la literatura. Acta Neurol Colomb. 2016; 32(4): c. 337–346. URL: http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v32n4/v32n4a12.pdf
437. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with Cerebrolysin and Donepezil. Current Alzheimer Research. 2011; 8: c. 583–591.

438. Gauthier S., Proaño J.V., Jia J., et al. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer"s disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord. 2015; 39(5-6): c. 332–347.
439. Гаврилова С.И. и соавт. ApoE генотип и эффективность нейротрофической и холинергической терапии при болезни Альцгеймера. Журнал Неврологии и Психиатрии. 2005; 4: с. 27–34.
440. Savaskan E., Mueller H., Hoerr R., et al. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. Int Psychogeriatr. 2018; 30(3): c. 285–293.
441. Weinmann S., Roll S., Schwarzbach C. et al Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics. 2010; 10: 14. URL: https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-10-14
442. Tana M.-S., Yua J.-T., Tanb C.-C. et al. Efficacy and Adverse Effects of Ginkgo Biloba for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Alzheimer's Disease. 2015; 43: c. 589–603.
443. Hashiguchi M., Ohta Y., Shimizu M. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. 2015; 1: 14. URL: https://jphcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40780-015-0014-7
444. Yang G., Wang Y., Sun J. et al. Ginkgo Biloba for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicinal Chemistry. 2016; 16(5): c. 520–528.
445. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42: c. 2672–2713.
446. Hanon O., Pequignot R., Seux M.L., et al. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. J Hypertens. 2006; 24(10): c. 2101–2107.
447. Rockwood K., Ebly E., Hachinski V., Hogan D. Presence and treatment of vascular risk factors in patients with vascular cognitive impairment. Arch Neurol. 1997; 54 (1): c. 33–39.
448. Douiri A., McKevitt C., Emmett E.S., et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. Circulation. 2013; 128(12): c. 1341–1348.
449. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2009; 8(11): c. 1006–1018.
450. Jin B.R., Liu H.Y. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. Neural Regen Res. 2019; 14(5): c. 805–816.
451. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol. 2007; 6(9): c. 782–792.
452. Baskys A., Hou A.C. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. Clin. Interv. Aging. 2007; 2(3): c. 327–335.
453. Thomas S.J., Grossberg G.T. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer"s disease and other dementias Clin. Interv. Aging. 2009; 4: c. 367–377.
454. Baor K.J., Boettger M.K., Seidler N.et al Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. Stroke. 2007; 38: c. 3186–3192.
455. Xi Y., Wang M., Zhang W. et al. Neuronal damage, central cholinergic dysfunction and oxidative damage correlate with cognitive deficits in rats with chronic cerebral hypoperfusion. Neurobiol. Learn. Mem. 2014; 109: c. 7–19.
456. Jiang L., Su L., Cui H., et al. Ginkgo biloba extract for dementia: a systematic review. Shanghai Arch Psychiatry. 2013; 25(1): c. 10–21.
457. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Clin Interv Aging. 2014; 9: c. 2065–2077.
458. Zhang H.F., Huang L.B., Zhong Y.B., et al. An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. Front Aging Neurosci. 2016; 8: 276. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5138224/pdf/fnagi-08-00276.pdf
459. McKeage K., Lyseng-Williamson K.A. Ginkgo biloba extract EGb 761® in the symptomatic treatment of mild-to-moderate dementia: a profile of its use. Drugs Ther Perspect. 2018; 34(8): c. 358–366.
460. Guekht A., Skoog I., Edmundson S., et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the

Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. Stroke. 2017; 48(5): c. 1262–1270.
461. Шавловская О.А. Применение Актовегина при нейропротективной терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(6): с. 74–76.
462. Jansen W., Brueckner G. W. Treatment of chronic cerebrovascular diseases with Actovegin forte. Therapiewoche. 1982; 41: c. 3–12.
463. Letzel H., Schlichtiger U. Actovegin bei geriatrischen patienten mit hirnorganischem phychosyndrom. Therapiewoche. 1984; 34: c. 5280–5290.
464. Mikhailova N.M., Selezneva N.D., Kalyn Ia.B., et al. Efficacy of actovegin in the treatment of elderly patients with vascular mild cognitive impairment. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. 2013; 113(7 Pt 2): c. 69–76.
465. Cui S., Chen N., Yang M. et al. Cerebrolysin for vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019; 11: CD008900. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008900.pub3/full
466. Herrmann W.M., Stephan K., Gaede K., et al. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 1997; 8: c. 9–17.
467. Saletu B., Paulus E., Linzmeyer L., et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. Psychopharmacology 1995; 117(4): c. 385–395.
468. Sha M.C., Callahan C.M. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2003; 17(1): c. 46–54.
469. Nappi G., Bono G., Merlo P., et al. Long-term idebenone treatment of vascular and degenerative brain disorders of the elderly. Arch Gerontol Geriatr. 1992; 15(3): c. 261–269.
470. Bergamasco B., Villardita C., Coppi R. Idebenone in the treatment of multi-infarct dementia: a randomised, double-blind, placebo controlled multicentre trial. Arch Gerontol Geriatr. 1992; 15(3): c. 271–278.
471. Marigliano V., Abate G., Barbagallo G., et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study of idebenone in patients suffering from multi-infarct dementia. Arch Gerontol Geriatr 1992; 15(3): c. 239–248.
472. Lingetti M., Porfido F.A., Ciarimboli M., et al. Evaluation of the clinical efficacy of idebenone in patients affected by chronic cerebrovascular disorders. Arch Gerontol Geriatr 1992; 15(3): c. 225–237.
473. Cotroneo A.M., Castagna A., Putignano S., et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging. 2013; 8: c. 131–137.
474. Alvarez-Sabín J., Ortega G., Jacas C., et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. Cerebrovasc Dis. 2013; 35(2): c. 146–154.
475. Cohen R.A., Browndyke J.N., Moser D.J., et al. Long-term citicoline (cytidine diphosphate choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes. Cerebrovasc Dis. 2003; 16(3): c. 199–204.
476. Zijlmans J.C., Katzenschlager R., Daniel S.E., Lees A.J. The L-dopa response in vascular parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75(4): c. 545–547.
477. Fisicaro F., Lanza G., Grasso A.A., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current evidence and pitfalls. Ther Adv Neurol Disord. 2019; 12: 1756286419878317. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/31598137
478. Yip C.W., Cheong P.W., Green A., et al. A prospective pilot study of repetitive transcranial magnetic stimulation for gait dysfunction in vascular parkinsonism. Clin Neurol Neurosurg. 2013; 115(7): c. 887–891.
479. Miguel-Puga A., Villafuerte G., Salas-Pacheco J., Arias-Carrión O. Therapeutic Interventions for Vascular Parkinsonism: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Neurol. 2017; 8: 481. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/29018399/
480. Briggs R, O"Neill D. Vascular gait dyspraxia. Clin Med (Lond). 2014; 14(2): c. 200–202.
481. Francis-Coad J., Etherton-Beer C., Burton E. et al. Effectiveness of complex falls prevention interventions in residential aged care settings: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. 2018; 16(4): c. 973–1002.
482. Cheng P., Tan L., Ning P., et al. Comparative Effectiveness of Published Interventions for Elderly Fall Prevention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15(3): 498. URL: https://www.mdpi.com/1660-4601/15/3/498/pdf
483. Burns A., O'Brien J. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. J. Psychopharmacol. 2006; 20(6): c. 732–755.
484. Zekry D., Gold G. Management of mixed dementia. Drugs Aging. 2010; 27(9): c. 715–728.
485. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M., et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in

Alzheimer"s Disease) Trial: interim results after two years of treatment. J Alzheimers Dis. 2014; 42(Suppl. 3): c. S281–S288.
486. Ikeda M., Tanabe H., Horino T., et al. Care for patients with Pick's disease – by using their preserved procedural memory. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 1995; 97: c. 179–192.
487. O'Connor C.M., Clemson L., da Silva T.B.L. et al. Enhancement of carer skills and patient function in the non-pharmacological management of frontotemporal dementia (FTD). Dement Neuropsychol. 2013; 7: c. 143–150.
488. Tanabe H., Ikeda M., Komori K. Behavioral symptomatology and care of patients with frontotemporal lobe degeneration - based on the aspects of the phylogenetic and ontogenetic processes. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999; 10(Suppl 1): c. 50–54.
489. Robinson K.M. Rehabilitation applications in caring for patients with Pick's disease and frontotemporal dementias. Neurology. 2001; 56: c. S56–S58.
490. Shinagawa S., Nakajima S., Plitman E., et al. Non-Pharmacological Management for Patients with Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. Journal of Alzheimer's Disease. 2015; 45(1): c. 283–293.
491. Nardell M., Tampi R.R. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2014; 29(2): c. 123–132.
492. Moretti R., Torre P., Antonello R.M, et al. Frontotemporal Dementia: Paroxetine as a Possible Treatment of Behavior Symptoms. Eur Neurol 2003; 49: c. 13–19.
493. Deakin J.B., Rahman S., Nestor P.J. et al. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. Psychopharmacology 2004; 172: c. 400–408.
494. Swartz J.R., Miller B.L., Lesser I.M., Darby A.L. Frontotemporal Dementia: Treatment Response to Serotonin Selective Reuptake Inhibitors. J Clin Psychiatry 1997; 58(5): c. 212–217.
495. Hughes L.E., Rittman T., Regenthal R., et al. Improving response inhibition systems in frontotemporal dementia with citalopram. Brain. 2015; 138(Pt 7): c. 1961–1975.
496. Meyer S., Mueller K., Gruenewald C., et al. Citalopram Improves Obsessive-Compulsive Crossword Puzzling in Frontotemporal Dementia. Case Rep Neurol. 2019; 11(1): c. 94–105.
497. Prodan C.I., Monnot M., Ross E.D. Behavioural abnormalities associated with rapid deterioration of language functions in semantic dementia respond to sertraline. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80: c. 1416–1417.
498. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K., et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2009; 23(3): c. 211–217.
499. Boxer A.L., Knopman D.S., Kaufer D.I., et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2013; 12(2): c. 149–156.
500. Li P., Quan W., Zhou Y.Y., et al. Efficacy of memantine on neuropsychiatric symptoms associated with the severity of behavioral variant frontotemporal dementia: A six-month, open-label, self-controlled clinical trial. Exp Ther Med. 2016; 12(1): c. 492–498.
501. Chow T.W., Fam D., Graff-Guerrero A., et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in semantic dementia after 6 months of memantine: an open-label pilot study. Int J Geriatr Psychiatry. 2013; 28(3): c. 319–325.
502. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015; 11: c. 2883–2885.
503. Kertesz A., Morlog D., Light M., et al. Galantamine in Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia. Dement Geriatr Cogn Disord 2008; 25: c. 178–185.
504. Moretti R., Torre P., Antonello R.M. et al. Rivastigmine in Frontotemporal Dementia. Drugs Aging. 2004; 21: 931–937.
505. Litvan I., Phipps M., Pharr V.L., et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. Neurology 2001; 57(3): c. 467–473.
506. Kimura T., Takamatsu J. Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: Risk of donepezil treatment for behavioral and psychological symptoms. Geriatrics & Gerontology International. 2013; 13: c. 506–507.
507. Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtray A., Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2007; 15(1): c. 84–87.
508. Arciniegas D.B., Anderson C.A. Donepezil-Induced Confusional State in a Patient With Autopsy-Proven Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2013; 25(3): E25–E26.
509. Yunusa I., Alsumali A., Garba A.E. et al. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of

Dementia: A Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019; 2(3): e190828. URL: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2728618
510. Yeh T.C., Tzeng N.S., Li J.C., et al. Mortality Risk of Atypical Antipsychotics for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Meta-Analysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Psychopharmacol. 2019; 39(5): c. 472–478.
511. Curtis R.C., Resch D.S. Case of pick"s central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. J Clin Psychopharmacol. 2000; 20(3): c. 384–385.
512. Dorsey E.R., Rabbani A., Gallagher S.A., et al. Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use. Arch Intern Med. 2010; 170: c. 96–103.
513. Fellgiebel A., Muller M.J., Hiemke C. et al. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. World J Biol Psychiatry. 2007; 8: c. 123–126.
514. Czarnecki K., Kumar N., Josephs K.A. Parkinsonism and tardive antecollis in frontotemporal dementia – increased sensitivity to newer antipsychotics? Eur J Neurol. 2008; 15: c. 199–201.
515. Yu C.-E., Bird T.D., Bekris L.M., et al. The spectrum of mutations in progranulin: a collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. Arch Neurol. 2010; 67: c. 161–170.
516. Di Fabio R., Tessa A., Simons E.J., et al. Familial frontotemporal dementia with parkinsonism associated with the progranulin c.C1021T (p. Q341X) mutation. Parkinsonism Relat Disord. 2010; 16: c. 484–485.
517. Stinton C. et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Psychiatry. 2015; 172(8): c. 731–742.
518. Wang H., Yu J., Tang S., et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson"s disease, Parkinson"s disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2015; 86: c. 135–143.
519. Meng Y.H., Wang P.P., Song Y.X., Wang J.H. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson"s disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2019; 17(3): c. 1611–1624.
520. Rolinski M., Fox C., Maidment I., McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson"s disease dementia and cognitive impairment in Parkinson"s disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; 3: CD006504. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006504.pub2/full
521. Wild R., Pettit T., Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003; 3: CD003672. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003672/full
522. Brennan L., Pantelyat A., Duda J.E., et al. Memantine and Cognition in Parkinson"s Disease Dementia/Dementia With Lewy Bodies: A Meta-Analysis. Mov Disord Clin Pract. 2015; 3(2): c. 161–167.
523. Ma H., Huang Y., Cong Z., et al. The Efficacy and Safety of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. J Alzheimers Dis. 2014; 42(3): c. 915–937.
524. Fischer C., Bozanovic R., Atkins J.H., Rourke S.B. Treatment of Delusions in Dementia with Lewy Bodies – Response to Pharmacotherapy. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007; 23: c. 307–311.
525. Schneider L.S., Dagerman K.S., Insel P. Risk of Death With Atypical Antipsychotic Drug Treatment for Dementia: Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. JAMA. 2005; 294(15): c. 1934–1943.
526. Aarsland D., Perry R., Larsen J.P. et al. Neuroleptic Sensitivity in Parkinson"s Disease and Parkinsonian Dementias. J Clin Psychiatry. 2005; 66(5): c. 633–637.
527. Kobayashi A., Kawanishi C., Matsumura T. et al. Quetiapine-induced neuroleptic malignant syndrome in dementia with Lewy bodies: A case report. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2006; 30(6): c. 1170–1172.
528. Sechi G., Agnetti V., Masuri R. et al. Risperidone, neuroleptic malignant syndrome and probable dementia with Lewy bodies. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2000; 24(6): c. 1043–1051.
529. Fernandez H.H., Trieschmann M.E., Burke M.A., Friedman J.H. Quetiapine for Psychosis in Parkinson"s Disease Versus Dementia With Lewy Bodies. J Clin Psychiatry. 2002; 63(6): c. 513–515.
530. Kurlan R. et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. Neurology. 2007; 68(17): c. 1356–1363.
531. Bhamra M., Rajkumar A.P., Ffytche D.H., et al. Successful management of persistent distressing neuropsychiatric symptoms by clozapine in a patient suffering from dementia with Lewy bodies. BMJ Case Reports. 2018; 2018: bcr-2018-224710. URL: https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2018-224710

532. Takahashi H., Yoshida K., Sugita T., et al. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: A case series. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2003; 27(3): c. 549–553.
533. Baskys A. Lewy Body Dementia: The Litmus Test for Neuroleptic Sensitivity and Extrapyramidal Symptoms. J Clin Psychiatry 2004; 65(suppl 11): c. 16–22.
534. Richards K., Shue V. et al. Restless legs syndrome risk factors, behaviors, and diagnoses in persons with early to moderate dementia and sleep disturbance. Behavioral sleep medicine. 2010; 8(1): c. 48–61.
535. Bliwise D.L. et al. Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome: considerations in geriatrics. Sleep medicine clinics. 2006; 1(2): c. 263–271.
536. Fujishiro H. Effects of gabapentin enacarbil on restless legs syndrome and leg pain in dementia with Lewy bodies. Psychogeriatrics. 2014; 14(2): c. 132–134.
537. Winkelmann J., Allen R.P., Högl B., et al. Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). Mov Disord. 2018; 33(7): c. 1077–1091.
538. Kim Y., Wilkins K.M., Tampi R.R. Use of gabapentin in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: a review of the evidence. Drugs Aging. 2008; 25(3): c. 187–196.
539. Aurora R.N., Zak R.S., Maganti R.K. et al. Standards of Practice Committee. American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). J Clin Sleep Med. 2010; 6(1): c. 85–95.
540. Lapid M.I., Kuntz K.M., Mason S.S. et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Armodafinil Therapy for Hypersomnia Associated with Dementia with Lewy Bodies: A Pilot Study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2017; 43(5–6): c. 269–280.
541. Boot B.P. Comprehensive treatment of dementia with Lewy bodies. Alzheimer"s research & therapy. 2015; 7(1): c. 45. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448151/pdf/13195_2015_Article_128.pdf
542. Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. Sleep medicine reviews. 2005; 9(3): c. 185–200.
543. Arnold A.C., Raj S.R. Orthostatic Hypotension: A Practical Approach to Investigation and Management. Can J Cardiol. 2017; 33(12): c. 1725–1728.
544. Taylor J.P., McKeith I.G. New evidence on the management of Lewy body dementia. Lancet Neurol. 2020; 19(2): c. 157–169.
545. Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I. et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol. 2017; 264(8): c. 1567–1582.
546. Kaufer D. I et al. Pharmacologic therapy of dementia with Lewy bodies. Journal of geriatric psychiatry and neurology. 2002; 15(4): c. 224–232.
547. Londos E. Practical treatment of Lewy body disease in the clinic: patient and physician perspectives. Neurology and therapy. 2018; 7(1): c. 13–22.
548. Shibao C.A., Kaufmann H. Pharmacotherapy of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Parkinson Disease. CNS Drugs. 2017; 31(11): c. 975–989.
549. Tan M.P., Parry S.W. Vasovagal syncope in the older patient. Journal of the American College of Cardiology. 2008; 51(6): c. 599–606.
550. Ungar A., Mussi C., Ceccofiglio A., et al. Etiology of syncope and unexplained falls in elderly adults with dementia: syncope and dementia (SYD) study. Journal of the American Geriatrics Society. 2016; 64(8): c. 1567–1573.
551. Sakakibara R., Uchiyama T., Yamanishi T., Kishi M. Dementia and lower urinary dysfunction: with a reference to anticholinergic use in elderly population. International journal of urology. 2008; 15(9): c. 778–788.
552. Han D., Wang Y. Urinary incontinence in dementia. Incont. Pelvic Floor Dysfunct. 2008; 2(2): 63–66.
553. Ransmayr G.N., Holliger S., Schletterer K., et al. Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. Neurology. 2008; 70(4): c. 299–303.
554. Palma J.A., Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. Mov Disord. 2018; 33: c.372–390.
555. Lucetti C., Logi C., Del Dotto P. et al. Levodopa response in dementia with lewy bodies: A 1-year follow-up study. Parkinsonism & Related Disorders. 2010; 16(8): c. 522–556.
556. Molloy S., McKeith I.G., O"Brien J.T., Burn D.J. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; 76(9): c. 1200–1203.
557. Molloy S., Minett T., O"Brien J.T. et al. Levodopa use and sleep in patients with dementia with Lewy bodies. Mov. Disord. 2009; 24: c. 609–612.
558. Molloy S.A., Rowan E.N., O"Brien J.T. et al. Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson"s disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. J Neurol

Neurosurg Psychiatry. 2006; 77(12): c. 1323–1328.
559. Goldman J.G. et al. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. 2008; 23(15): c. 2248–2250.
560. Fujishiro H., Kasanuki K., Nakamura S. L-dopa and mood fluctuation in DLB. Psychogeriatrics. 2013; 13: c. 250–253.
561. Murata M. et al. Effect of zonisamide on parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies: A phase 3 randomized clinical trial. Parkinsonism & Related Disorders. 2019; 0(0): 7 c. URL: https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(19)30524-3/pdf
562. Murata M., Odawara T., Hasegawa K., et al. Adjunct zonisamide to levodopa for DLB parkinsonism: A randomized double-blind phase 2 study. Neurology. 2018; 90(8): c. e664–e672.
563. Mizuno Y., Takubo H., Mizuta E., Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. Parkinsonism and related disorders. 2003; 9: c. 3–9.
564. Magklis E., Anastasiou C. A., Kosmidis M. H., et al. Cognitive function, diet and lifestyle factors: a regression tree analysis. Clinical Nutrition ESPEN. 2016; 13: c. e69–e70.
565. Haupt M. Strategien bei kognitiven Störungen. Förstl H (Hrsg). Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und psychotherapie. Stuttgart: Thieme, 2003; c. 188–197.
566. Gutzmann H. Therapeutische Ansätze bei Demenzen. In: Wächtler C (Hrsg). Demenzen. Stuttgart: Thieme, 2002; c. 50–71.
567. Zucchella C., Sinforiani E., Tamburin S., et al. The Multidisciplinary Approach to Alzheimer"s Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. Front Neurol. 2018; 9: 1058. URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.01058/pdf
568. Bennett S., Laver K., Voigt-Radloff S., et al. Occupational therapy for people with dementia and their family carers provided at home: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019; 9(11): e026308. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858232/pdf/bmjopen-2018-026308.pdf
569. Letts L., Edwards M., Berenyi J., et al. Using occupations to improve quality of life, health and wellness, and client and caregiver satisfaction for people with Alzheimer"s disease and related dementias. Am J Occup Ther. 2011; 65: c. 497–504.
570. Steultjens E.M., Dekker J., Bouter L.M., et al. Evidence of the efficacy of occupational therapy in different conditions: an overview of systematic reviews. Clin Rehabil. 2005; 19: c. 247–254.
571. Smallfield S., Heckenlaible C. Effectiveness of Occupational Therapy Interventions to Enhance Occupational Performance for Adults With Alzheimer"s Disease and Related Major Neurocognitive Disorders: A Systematic Review. Am J Occup Ther. 2017; 71(5): c. 7105180010p1–7105180010p9.
572. Talassi E., Guerrecshi M., Feriani M. et al. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia and mild cognitive impairment: a case control study. Arch Gerontol Geriatr. 2007; 44: c. 391–399.
573. Cadorio I., Lousada M., Martins P., et al. Generalization and maintenance of treatment gains in primary progressive aphasia (PPA): a systematic review. Int J Lang Commun Disord 2017; 52: c. 543–560.
574. Morello A.N.C., Lima T.M., Brandão L. Language and communication non-pharmacological interventions in patients with Alzheimer"s disease: a systematic review. Communication intervention in Alzheimer. Dement. Neuropsychol. 2017; 11(3): c. 227–241.
575. Brady M.C., Kelly H., Godwin J., et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2016; (6): CD000425. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000425.pub4/epdf/full/en
576. Rogalski E.J., Saxon M., McKenna H., et al. Communication Bridge: A pilot feasibility study of Internet-based speech-language therapy for individuals with progressive aphasia. Alzheimers Dement. 2016; 2: c. 213–221.
577. Jokel R., Cupit J., Rochon E., et al. Relearning lost vocabulary in nonfluent progressive aphasia with MossTalk Words®. Aphasiology 2009; 23: c. 175–191.
578. Jokel R., Graham N.L., Rochon E., et al. Word retrieval therapies in primary progressive aphasia. Aphasiology 2014; 28: c. 1038–1068.
579. Savage S.A., Ballard K.J., Piguet O., et al. Bringing words back to mind: Word retraining in semantic dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012; 34: c. 1–10.
580. Henry M.L., Hubbard H.I., Grasso S.M., et al. Treatment for word retrieval in semantic and logopenic variants of primary progressive aphasia: Immediate and long-term outcomes. J Speech Lang Hear Res. 2019; 62(8): c. 2723–2749.
581. Croot K., Raiser T., Taylor-Rubin C., et al. Lexical retrieval treatment in primary progressive aphasia: An investigation of treatment duration in a heterogeneous case series. Cortex 2019; 115: c. 133–158.
582. Bahar-Fuchs A., Martyr A., Goh A.M., et al. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 3: CD013069. URL:

https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013069.pub2/epdf/abstract
583. Bahar-Fuchs A., Clare L., Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer"s disease and vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; 6: CD003260. URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003260.pub2/epdf/full
584. Karssemeijer E.G.A., Aaronson J.A., Bossers W.J. et al. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. Ageing Res Rev. 2017; 40: c. 75–83.
585. Brueggen K., Kasper E., Ochmann S., et al. Cognitive Rehabilitation in Alzheimer"s Disease: A Controlled Intervention Trial. J Alzheimers Dis. 2017; 57(4): c. 1315–1324.
586. Alves J., Magalhães R., Thomas R.E. et al. Is there evidence for cognitive intervention in Alzheimer disease? A systematic review of efficacy, feasibility, and cost-effectiveness. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2013; 27(3): c. 195–203.
587. Perry W., Lacritz L., Roebuck-Spencer T., et al. Population Health Solutions for Assessing Cognitive Impairment in Geriatric Patients. Clin Neuropsychol. 2018; 32(7): c. 1193–1225.
588. Heyn P., Abreu B.C., Ottenbacher K.J. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2004; 85: 1694–1704.
589. Morrin H., Fang T., Servant D. et al. Systematic review of the efficacy of non-pharmacological interventions in people with Lewy body dementia. International Psychogeriatrics. 2018; 30(3): c. 395–407.
590. Schwenk M., Zieschang T., Englert S., et al. Improvements in gait characteristics after intensive resistance and functional training in people with dementia: a randomised controlled trial. BMC Geriatr. 2014; 14: 73. URL: https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2318-14-73
591. Thompson C.A., Spilsbury K., Hall J., et al. Systematic review of information and support interventions for caregivers of people with dementia. BMC Geriatr. 2007; 7(18): c. 1–12.
592. Elvish R., Lever S.-J., Johnstone J., et al. Psychological interventions for carers of people with dementia: A systematic review of quantitative and qualitative evidence. Counselling and Psychotherapy Research. 2013; 13(2): c. 106–125.
593. Chow T.W., Pio F.J., Rockwood K. An international needs assessment of caregivers for frontotemporal dementia. Can J Neurol Sci. 2011; 38: c. 753–757.
594. Harciarek M., Jodzio K. Neuropsychological differences between frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease: A review. Neuropsychol Rev. 2005; 15: c. 131–145.
595. Liberati G., Raffone A., Olivetti Belardinelli M. Cognitive reserve and its implications for rehabilitation and Alzheimer’s disease. Cogn Process. 2012; 13: c. 1–12.
596. Peters R., Booth A., Rockwood K., et al. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019; 9: e022846. URL: https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/9/1/e022846.full.pdf
597. Orgeta V, Mukadam N, Sommerlad A, Livingston G. The Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention, and Care: a call for action. Ir J Psychol Med. 2019; 36(2): c. 85–88.
598. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017; 390(10113): c. 2673–2734.
599. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020; 396(10248): c. 413–446.
600. Weiss J., Kerfoot A., Freeman M., et al. Benefits and Harms of Treating Blood Pressure in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2016. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK414795/
601. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I., et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. J Hypertens. 2013; 31(6): c. 1073–1082.
602. Areosa Sastre A., Vernooij R.W., González-Colaço Harmand M., Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 6(6): CD003804. URL: https://doi.org/10.1002/14651858.CD003804.pub2
603. Peñaherrera-Oviedo C., Moreno-Zambrano D., Palacios M., et al. Does Intensive Glucose Control Prevent Cognitive Decline in Diabetes? A Meta-Analysis. Int J Chronic Dis. 2015; 2015: 680104. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590930/pdf/IJCD2015-680104.pdf
604. Chatterjee S., Peters S.A., Woodward M., et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. Diabetes Care. 2016; 39(2): c. 300–307.
605. Hersi M., Irvine B., Gupta P., et al. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer"s disease: A systematic review of the evidence. Neurotoxicology. 2017; 61: c. 143–187.

606. Reitz C. Dyslipidemia and the risk of Alzheimer"s disease. Curr Atheroscler Rep. 2013; 15(3): 307. URL: https://dx.doi.org/10.1007/s11883-012-0307-3
607. Veronese N., Facchini S., Stubbs B., et al. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2017; 72: c. 87–94.
608. Lafortune L., Martin S., Kelly S., et al. Behavioural Risk Factors in Mid-Life Associated with Successful Ageing, Disability, Dementia and Frailty in Later Life: A Rapid Systematic Review. PLoS One. 2016; 11(2): e0144405.
609. Xu W., Wang H., Wan Y., et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol. 2017; 32(1): c. 31–42.
610. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, et al. Social relationships and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. Ageing Res Rev 2015; 22: 39–57
611. Dominguez L.J., Barbagallo M. Nutritional prevention of cognitive decline and dementia. Acta Biomed. 2018; 89(2): c. 276–290.
612. Fillenbaum G.G., van Belle G., Morris J.C., et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer"s Disease (CERAD): the first twenty years. Alzheimers Dement. 2008; 4(2): c. 96–109.
613. International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11): https://icd.who.int/en
614. Mesulam M.-M., Wieneke C., Thompson C., et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. Brain 2012; 135: c. 1537–1553.
615. Gorno-Tempini M.L., Hillis A., Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology 2011; 76: c. 1006–1014.
616. Suzuki H., Gen K. Clinical efficacy of lamotrigine and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in Alzheimer"s disease with behavioural and psychological symptoms of dementia: a preliminary open-label trial. Psychogeriatrics. 2015; 15(1): c. 32–37.
617. Haan M. N. et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. The American journal of clinical nutrition. 2007; 85(2): c. 511–517.
618. Zellner M. et al. Trospium chloride and oxybutynin hydrochloride in a german study of adults with urinary urge incontinence: results of a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, flexible-dose noninferiority trial. Clinical therapeutics. 2009; 31(11): c. 2519–2539.
619. Liao C.H., Kuo H.C. Mirabegron escalation to 50 mg further improves daily urgency and urgency urinary incontinence in Asian patients with overactive bladder. Journal of the Formosan Medical Association. 2019; 118(3): c. 700–706.
620. Staskin D. et al. A prospective, double-blind, randomized, two-period crossover, multicenter study to evaluate tolerability and patient preference between mirabegron and tolterodine in patients with overactive bladder (PREFER study). International urogynecology journal. 2018; 29(2): c. 273–283.
621. Bonelli S. B. et al. L-dopa responsiveness in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease with and without dementia //Neurology. – 2004. – Т. 63. – №. 2. – С. 376-378.
622. Allen R. P., Earley C. J. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa //Sleep. – 1996. – Т. 19. – №. 3. – С. 205-213.
623. Stinton C. et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis //American Journal of Psychiatry. – 2015. – Т. 172. – №. 8. – С. 731-742.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Ткачева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, директор ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, зав. Кафедрой болезней старения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Президент Российской Ассоциации геронтологов и гериатров;
2. Яхно Николай Николаевич, академик РАН доктор медицинских наук, профессор, Заведующий научно-исследовательским отделом неврологии технопарка биомедицины, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Председатеть московского общества неврологов, заместитель Председателя Всероссийского Общества неврологов
3. Незнанов Николай Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им.В.М.Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Председатель правления Российского Общества психиатров;
4. Левин Олег Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, член Правления Всероссийского общества неврологов;
5. Гусев Евгений Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Председатель правления Всероссийского общества неврологов, Президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом;
6. Мартынов Михаил Юрьевич, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, учёный секретарь, член президиума правления Всероссийского общества неврологов, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, главный внештатный специалист по неврологии МЗ РФ;
7. Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Российской Ассоциации геронтологов и гериатров;
8. Мхитарян Элен Араиковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
9. Чердак Мария Алексеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры болезней старения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
10. Боголепова Анна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова и ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, член правления Всероссийского Общества неврологов;
11. Литвиненко Игорь Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, член Правления Всероссийского общества неврологов;
12. Емелин Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова;
13. Лобзин Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова;
14. Васенина Елена Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России;
15. Залуцкая Наталья Михайловна, кандидат медицинский наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им.В.М.Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации;
16. Исаев Руслан Ибрагимович, м.н.с. лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии. ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП РГНКЦ;
17. Чимагомедова Ачча Шахбулатовна, ассистент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России;

18. Дудченко Надежда Георгиевна, врач-невролог ГКБ им. С.П. Боткина, Москва;
19. Пальчикова Екатерина Игоревна, младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им.В.М.Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
20. Гомзякова Наталья Александровна, младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им.В.М.Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Конфликт интересов:

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Проект клинических рекомендаций размещен для общественного обсуждения на сайте www.rosagg.ru, www.rgnkc.ru. Общественное обсуждение клинических рекомендаций состоялось в ходе IV Всероссийского конгресса по геронтологии и гериатрии с международным участием 21-24 мая 2020 года.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-невролог медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.

2. Врач-гериатр медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.

3. Врач-психиатр медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Клинические рекомендации обновляются 1 раз в три года с целью актуализации доказательных данных по вопросам диагностики, лечения (как медикаментозного, так и не медикаметозного), профилактики и реабилитации обсуждаемых нозологий при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Критерии установления диагноза отдельных нозологических форм когнитивных расстройств

Критерии установления диагноза болезни Альцгеймера

Диагностика БА сложна и требует тщательной оценки истории болезни, клинической картины и характера течения заболевания. Самая важная цель – выявление болезни на как можно более ранних стадиях её развития.

В соответствии с международными диагностическими рекомендациями NIA/AA, DSM-5, CERAD, APA, МКБ-10 [6,49,75,381,612,613] для постановки прижизненного диагноза БА в настоящее время используются совокупные данные анамнеза, клинического, нейропсихологического и нейровизуализационного (КТ, МРТ, ПЭТ) обследований. Дополнительно может использоваться анализ ЦСЖ (снижение уровня Аβ-42 и повышение уровня фосфорилированного 181- и общего тау-протеина).

Диагностические критерии БА в соответствии с МКБ-10 предусматривают следующие проявления:

- наличие деменции (ухудшение профессионального или социального функционирования вследствие снижения когнитивных функций в виде нарушений памяти в сочетании с нарушением в любой другой когнитивной сфере (речь, зрительно-пространственные расстройства, мышление);
- малозаметное начало;
- медленное прогрессирование когнитивных расстройств на протяжении не менее 6 месяцев, отмечаемых на фоне ясного сознания;
- отсутствие клинических или нейровизуализационных и лабораторных признаков другого заболевания, которое могло бы вызвать деменцию (например, гипотиреоза, дефицита витамина B12, фолиевой кислоты, гиперкальциемии, нормотензивной гидроцефалии, нейросифилиса, хронической субдуральной гематомы и др.);
- отсутствие острого начала, очаговой неврологической симптоматики, такой как двигательные, чувствительные, вегетативные, тазовые нарушения в дебюте заболевания.

При постановке диагноза БА, выделяют также:

- вероятную болезнь Альцгеймера;
- возможную болезнь Альцгеймера.

Диагноз *вероятной БА* ставится при наличии признаков типичной БА. Он не может быть установлен, если имеются:

а) выраженные сопутствующие цереброваскулярные нарушения;

б) признаки деменции с тельцами Леви;

в) доминирующие в клинической картине поведенческие нарушения;

г) признаки первичной прогрессирующей афазии с нетипичными для БА речевыми нарушениями;

д) признаки других неврологических, психических или соматических заболеваний, а также прием медикаментов, которые могут оказывать выраженное влияние на когнитивные функции.

Диагноз *возможной БА* включает две формы:

- атипичную;
- смешанную.

При атипичной форме когнитивные нарушения отвечают всем основным клиническим критериям деменции, но отражают дегенерацию нетипичных для БА отделов головного мозга (см. раздел 1.6.1), либо отмечается острое начало симптоматики или не имеется достаточно объективной информации о развитии заболевания.

Смешанная форма также отвечает всем основным критериям деменции при БА, но сочетается с признаками:

(a) сопутствующего ЦВЗ, характеризующегося инсультами в анамнезе, совпадающими по времени с появлением или ухудшением когнитивных расстройств, или наличием множественных или обширных инфарктов, или большим количеством гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга по данным МРТ головного мозга;

(b) деменции с тельцами Леви, отличными от общих признаков деменции;

(c) другого сопутствующего неврологического или неневрологического заболевания, или приема лекарственных средств, которые могут оказывать значимое влияние на когнитивные функции.

Критерии установление диагноза сосудистого когнитивного расстройства (сосудистой деменции)

На сегодняшний день существуют несколько вариантов критериев диагноза сосудистых когнитивных расстройств и, в частности, сосудистой деменции (СоД). В таблице 1 представлены диагностические критерии СоД в соответствии с МКБ-10.

Таблица 1. Диагностические критерии СоД в соответствии с МКБ-10 [6].

1. Диагноз синдрома деменции.
2. Неравномерное поражение высших мозговых функций с более тяжелым поражением одних когнитивных сфер и относительной сохранностью других.
3. Признаки очагового поражения мозга, по крайней мере один из следующих: • односторонний спастический парез конечностей; • анизорефлексия; • патологический рефлекс Бабинского; • псевдобульбарный паралич.
4. Анамнестические, клинические или инструментальные признаки сосудистого поражения головного мозга, которое лежит в основе деменции.

Длительное время наиболее используемыми как в клинической практике, так и с научными целями являлись диагностические критерии, предложенные рабочей группой NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [233]. Однако, смещение клинической парадигмы от «сосудистой деменции» к «сосудистым когнитивным расстройствам» привело к тому, что в 2014 г. рабочей группой VASCOG (Международного общества по сосудистым поведенческим и когнитивным расстройствам) были сформулированы новые диагностические критерии СКР (см. таблицы 2 и 3) [232]. Данные критерии учитывают существование не только СоД, но и недементных СКР. Первым этапом необходимо подтвердить у пациента наличие «большого» или «малого» когнитивного расстройства (данные термины эквивалентны понятиям «деменция» и «умеренное когнитивное расстройство»), табл. 2.

Таблица 2. Предполагаемые критерии малого когнитивного расстройства (УКР) и большого когнитивного расстройства (деменции)

Малое когнитивное расстройство:
A. Приобретенное снижение от задокументированного или предполагаемого более высокого уровня функционирования в *одном или более* когнитивных доменах, что подтверждается: a. Жалобами пациента, хорошо знакомого с ним постороннего лица или врача на умеренное снижение когнитивного функционирования от исходного более высокого уровня. Как правило, жалобы касаются трудностей, связанных с выполнением поставленных задач или необходимостью использования компенсационных стратегий; и b. Признаками умеренного дефицита при объективной оценке когнитивной сферы (проведении стандартного нейропсихологического обследования или аналогичном способе клинической оценки) в одном или более когнитивных доменах. При использовании валидированных методов нейропсихологического исследования, как правило, результаты на 1 – 2 стандартных отклонения ниже принятых норм. B. Имеющееся когнитивное снижение недостаточно велико для того, чтобы оказывать влияние на социальную и бытовую независимость пациента (что означает сохранность инструментальной повседневной активности), однако поддержание независимости требует больших усилий, вспомогательных приемов или приспособлений.
Деменция или большое когнитивное расстройство:

A. Признаки выраженного когнитивного снижения от известного или предполагаемого более высокого уровня в одном или более когнитивных доменах. Когнитивное снижение подтверждается:
   a. Жалобами пациента, хорошо знакомого с ним постороннего лица или врача на значимое ухудшение специфических способностей; и
   b. Несомненным значимым дефицитом при проведении объективной оценки когнитивной сферы (путем стандартного нейропсихологического обследования или аналогичного способа клинической оценки) в одном или более когнитивных доменах. Как правило, снижение превышает два стандартных отклонения при сравнении с популяцией, идентичной по возрасту, полу, уровню образования и социокультурным особенностям.

B. Когнитивные нарушения оказывают негативное влияние на независимость пациента (например, пациенту требуется хотя бы минимальная посторонняя помощь в выполнении сперва более сложных повседневных дел, включая решение финансовых вопросов или прием лекарственных препаратов).

Вторым этапом подтверждается сосудистая этиология имеющегося когнитивного расстройства (табл. 3)

Таблица 3. Критерии преимущественно сосудистой этиологии когнитивных нарушений

A. Один из следующих клинических признаков:

1. Возникновение когнитивных нарушений по времени связано с одним или более эпизодами ОНМК. [Начало, как правило, острое со ступенеобразным нарастанием или волнообразным изменением тяжести дефицита в рамках повторных сосудистых эпизодов; когнитивный дефицит сохраняется в течение более чем трех месяцев после очередного эпизода ОНМК. При «подкорковом» варианте СКР клиническая картина может иметь стертое начало с медленным прогрессированием дефекта, соответствующего пункту А2]. ОНМК подтверждается при наличии хотя бы одного из следующего:
   a. Указания на перенесенный инсульт в медицинской документации с упоминанием о его временной связи с появлением когнитивных нарушений;
   b. Клинические признаки, согласующиеся с перенесенным инсультом (например, гемипарез, слабость нижней порции мимических мышц, симптом Бабинского, чувствительные нарушения, включая дефекты полей зрения, псевдобульбарный синдром – центральный парез мышц лица, языка и глотки, спастическая дизартрия, нарушения глотания и недержание аффекта);
2. При отсутствии данных за инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе дефект наиболее выражен со стороны скорости обработки информации, внимания и/или лобных регуляторных функций.

Дополнительно присутствует хотя бы один из следующих симптомов:
   a. Раннее присоединение нарушений ходьбы (походка мелкими шажками по типу «*marche petits pas*», а также намагниченная, паркинсоническая походка или апраксия ходьбы); подобные нарушения могут манифестировать с неустойчивости и частых неспровоцированных падений;
   b. Раннее присоединение недержания мочи, императивных позывов на мочеиспускание и других нарушений мочеиспускания в отсутствии урологических заболеваний;
   c. Личностные или эмоциональные расстройства: абулия, депрессия или недержание аффекта

B. Значимые нейровизуализационные (по данным МРТ или КТ головного мозга) признаки цереброваскулярного заболевания (одно из следующего):

1. Для недементного (*малого)* СКР достаточно одного инфаркта в бассейне крупной артерии; для развития сосудистой деменции (*большого* СКР), как правило, необходимо наличие двух или трех крупноочаговых инфарктов.
2. Развитие сосудистой деменции (*большого* СКР) возможно также при крайне большом объеме инфаркта или его стратегическом расположении (как правило, в области таламусов или подкорковых ганглиев).
3. Множественные лакунарные инфаркты (> двух), не считая области ствола головного мозга; 1–2 лакуны могут стать причиной *большого* СКР либо при их стратегическом расположении, либо при сочетании с грубыми изменениями белого вещества.
4. Выраженные диффузные изменения белого вещества (лейкоэнцефалопатия).
5. Стратегически расположенное внутримозговое кровоизлияние либо два или более внутримозговых кровоизлияния.
6. Комбинация перечисленных выше признаков.

Критерии исключения (для малых и больших СКР)

1. Анамнез:
   a. Раннее присоединение нарушений памяти и прогрессирующее нарастание дефекта со стороны памяти и таких когнитивных функций как речь (транскортикальная сенсорная афазия), двигательных навыков (апраксия) и восприятия (агнозия) в отсутствии соответствующих очаговых нейровизуализационных изменений или типичного сосудистого анамнеза.
   b. Раннее возникновение выраженного синдрома паркинсонизма, типичного для деменции с тельцами Леви.
   c. Анамнез, крайне характерный для какого-либо другого первично неврологического заболевания, такого как рассеянный склероз, энцефалит, токсическая или метаболическая энцефалопатия и т.д., достаточного для объяснения имеющихся когнитивных нарушений.
2. Нейровизуализация:
   a. Отсутствие очаговых изменений при КТ или МРТ головного мозга либо их минимальная выраженность.
3. Другое тяжелое сопутствующее заболевание, достаточное для развития нарушений памяти и прочих симптомов:
   a. Другие заболевания, которые при достаточной тяжести могут стать причиной когнитивных нарушений, например, опухоль головного мозга, рассеянный склероз, энцефалит.

b. Большое депрессивное расстройство с наличием временной взаимосвязи между появлением когнитивного дефекта и вероятного развития депрессии.

c. Токсические и метаболические нарушения, подтвержденные путем специфического клинико-лабораторного обследования.

Критерии установления диагноза смешанной деменции

Диагностика базируется на выявлении у пациента различных клинических, лабораторных и инструментальных признаков типичных как для ЦВЗ, так и другого нейродегенеративного заболевания (чаще БА). Например, в нейропсихологическом статусе нарушения памяти типичные для БА, апракто-агностический синдром, которые не могут быть объяснены очаговыми «сосудистыми» изменениями по данным нейровизуализации.

Общепринятых на сегодняшний день критериев диагностики смешанной деменции не существует. Однако очевидно, что диагностика СмД предусматривает верификацию как сосудистого, так и дегенеративного повреждения головного мозга, а также этапность их появления (см. табл. 4) [7,69].

Таблица 4. Диагностические критерии смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции

Варианты сочетания	Основные признаки	Дополнительные признаки
БА и ЦВЗ	Наличие полимодального когнитивного дефицита (нарушения памяти и управляющих функций)	Инструментальные признаки сочетанного сосудистого и нейродегенеративного повреждения головного мозга
БА, дополняемая признаками ЦВЗ	Наличие в клинической картине ведущих признаков болезни Альцгеймера, дополняемых двумя или более критериями сосудистого когнитивного расстройства	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 (инсульта в анамнезе), очаговой неврологической симптоматики. В. Наличие инструментальных признаков, свидетельствующих о цереброваскулярной болезни (по данным ультразвуковых и нейровизуализационных методов исследования): церебральный атеросклероз, субкортикальный / перивентрикулярный лейкоареоз, лакунарные инфаркты. Г. Нарушения накопления 18-ФДГ по данным ПЭТ в проекции базальных ядер и лобных долей и/или таламуса и/или переднего отдела поясной извилины.
ЦВЗ, дополняемая признаками БА	Наличие клинико-нейропсихологических и инструментальных признаков сосудистых когнитивных нарушений + два или более дополнительных «нейродегенеративных» признаков БА	А. Наличие признаков нарушений речи (амнестической, семантической афазии), расстройств зрительно-пространственных функций, нарушений кратковременной вербальной памяти по результатам тестирования. Б. Признаки атрофических изменений теменно-височных отделов коры и/или заднего отдела поясной извилины головного мозга при нейровизуализации. В. Снижение уровня β-амилоидного белка (<380 пг/мл) и повышение тау-протеина (>320 пг/мл) в ЦСЖ и/или повышение соотношения концентраций тау/Аβ > 3. Г. Снижение уровня маркеров NAA, Glx и повышение уровня лактата в заднем отделе поясной извилины по данным МРС. Д. Нарушение накопления 18-ФДГ по данным ПЭТ в проекции переднего отдела поясной извилины и базальных ганглиев и/или височно-теменных отделов мозга.

Критерии установление диагноза лобно-височной деменции

Ключевыми моментами постановки диагноза являются: оценка анамнеза, особенностей развития заболевания, оценка нейропсихологического профиля, неврологического статуса и данных нейровизуализации. Для отдельных форм ЛВД предложены различные диагностические критерии (см. табл. 5–9).

Таблица 5. Международные консенсусные критерии поведенческой формы ЛВД (2011 г.) [87]

1. Клиника должна отражать течение нейродегенеративного заболевания и характеризуется прогрессирующим нарушением поведения и/ или ухудшением когнитивных функций по сравнению с предшествующим уровнем.
2. Клиническая картина заболевания должна характеризоваться как минимум тремя из 6 признаков (А–Е):
А. Ранняя расторможенность поведения в виде одного из следующих симптомов: *А.1. Социально неуместное поведение* *А.2. Утрата манер или внешнего приличия* *А.3. Импульсивные, необдуманные или непредусмотрительные поступки*
Б. Раннее появление 1 из следующих симптомов: *Б.1. Апатия* *Б.2. Инертность*
В. Ранняя потеря симпатии или эмпатии в виде 1 из следующих симптомов: *В.1. Низкая отзывчивость на потребности и чувства других людей* *В.2. Сужение социальных интересов, уменьшение взаимозависимости или сердечности*
Г. Раннее персеверативное, стереотипное или компульсивное/ритуальное поведение в виде 1 из следующих симптомов: *Г.1. Простые повторяющиеся движения* *Г.2. Сложное компульсивное или ритуальное поведение* *Г.3. Речевые стереотипы*
Д. Гипероральность и изменения пищевого поведения в виде 1 из следующих симптомов: *Д.1. Измененные пищевые пристрастия* *Д.2. Переедание, чрезмерное потребление алкоголя или табакокурение* *Д.3. Оральное использование и употребление несъедобных объектов*
Е. Нейропсихологический профиль: *Е.1. Дефицит управляющих функций* *Е.2. Относительная сохранность эпизодической памяти* *Е.3. Относительная сохранность зрительно-пространственных функций*
3. Для диагноза вероятной повЛВД помимо соблюдения пунктов 1 и 2 необходимо: А. Снижение повседневной активности и функциональные ограничения вследствие болезни (со слов информантов или по результатам клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR) или опросника функциональной активности (FAQ). Б. Данные нейровизулизации (1 из двух следующих вариантов): *Б.1. Атрофия лобных и/ или передневисочных отделов по данным МРТ или КТ головного мозга*

Б.2. Гипоперфузия или гипометаболизм лобных и/ или передневисочных отделов по данным ПЭТ или ОФЭКТ.
4. Отсутствие всех трех критериев исключения: А. Представленный дефицит больше характерен для недегенеративного заболевания нервной системы или соматического заболевания. Б. Поведенческие нарушения укладываются в психиатрический диагноз. В. Наличие у пациента характерных для болезни Альцгеймера или иного нейродегенеративного процесса биомаркеров.

Таблица 6. Критерии диагностики синдрома первично-прогрессирующей афазии [614]

Основные критерии диагностики ППА	
1	Наиболее значимым клиническим проявлением являются речевые нарушения
2	Речевые нарушения наиболее значимо влияют на повседневную активность
3	Афазия – наиболее значимый клинический симптом как в дебюте заболевания, так и на начальных стадиях течения болезни (около 2-х лет)
Критерии, исключающие диагноз	
1	Паттерн речевых нарушений больше согласуется с иными заболеваниями нервной системы или с возможным действием лекарственных препаратов
2	Особенности речевых нарушений больше согласуются с психиатрическими нарушениями
3	Одним из ведущих проявлений является нарушение эпизодической, зрительной памяти, либо нарушение зрительно-пространственных функций
4	Значимые поведенческие нарушения в дебюте заболевания.
Для постановки диагноза ППА у пациента должны выявляться все три критерия, подтверждающие диагноз, и быть отрицательными все 4 критерия исключения.	

Таблица 7. Критерии диагностики аграмматической формы ППА [615]

Диагностические критерии аграмматической формы первичной прогрессирующей афазии.

Клинические признаки	Обязательные признаки (1 из 2): • немногословная речь с литеральными парафазиями, заикание • аграмматизмы Дополнительные признаки (2 из 3): • сохранность общих знаний • сохранность понимания отдельных слов • нарушение понимания сложных предложений
Нейровизуализационные признаки	Обязательное наличие одного из двух: • преимущественно атрофия задних отделов левой лобной доли • гипоперфузия или гипометаболизм в задних отделах левой лобной доли при ОФЭКТ или ПЭТ
Критерии для подтверждения диагноза	Обязательное наличие одного из двух: • патоморфологические признаки (тау-позитивные, убиквитин-позитивные включения, альцгеймеровские изменения) • наличие известных генетических мутаций

Таблица 8. Критерии диагностики семантической деменции [615]

Клинические признаки	Обязательные признаки (1 из 2): • нарушение называния • нарушение понимания отдельных слов Дополнительные признаки (3 из 4): • нарушение общих знаний • дислексия, дисграфия • сохранность повторной речи • отсутствие моторных и грамматических нарушений речи
Нейровизуализационные признаки	Обязательное наличие одного из двух: • атрофия передних отделов височной доли • гипоперфузия или гипометаболизм в передних отделах височной доли при ОФЭКТ или ПЭТ
Критерии для подтверждения диагноза	Обязательное наличие одного из двух: • патоморфологические признаки (тау-позитивные, убиквитин-позитивные включения, альцгеймеровские изменения) • наличие известных генетических мутаций

Таблица 9. Критерии диагностики логопенической формы ППА [615]

Клинические признаки	Обязательные признаки (2 из 2) • трудности в подборе слов • нарушение повторения простых фраз и предложений Дополнительные признаки (3 из 4) • фонетические парафазии • отсутствие моторных нарушений речи

	• отсутствие грамматических нарушений • сохранность понимания отдельных слов и общих знаний
Нейровизуализационные признаки	Обязательное наличие одного из двух • атрофия левой теменной доли • гипоперфузия или гипометаболизм в левой теменной доли при ОФЭКТ или ПЭТ
Критерии для подтверждения диагноза	Обязательное наличие одного из двух: • патоморфологические признаки (тау-позитивные, убиквитин-позитивные включения, альцгеймеровские изменения) • наличие известных генетических мутаций

Достоверный диагноз ЛВД требует патоморфологической верификации (биопсия или посмертное исследование) либо генетического подтверждения.

Критерии установление диагноза деменции с тельцами Леви

Критерии клинической диагностики ДТЛ, разработанные группой экспертов по изучению ДТЛ [88], представлены в табл. 10. «Обязательным» признаком для диагностики ДТЛ является прогрессирующий когнитивный дефект, достигающий деменции (затрудняющий профессиональную деятельность или социальную адаптацию). Данный признак должен сопровождаться одним из четырех «основных» признаков:

1) выраженные колебания внимания и психической активности,

2) зрительные галлюцинации,

3) расстройства поведения в фазе сна с БДГ,

4) паркинсонизм.

Наличие одного из этих признаков позволяет диагностировать «возможную деменцию с тельцами Леви» – степень достоверности этого диагноза часто удовлетворяет потребности клинической практики. В то же время более точный («вероятный») диагноз требует по меньшей мере еще одного основного признака (не менее 2 признаков) или не менее одного биомаркера, «указывающего на этот диагноз».

Таблица 10. Критерии клинической диагностики деменции с тельцами Леви

(по McKeith et al., 2017 [88])

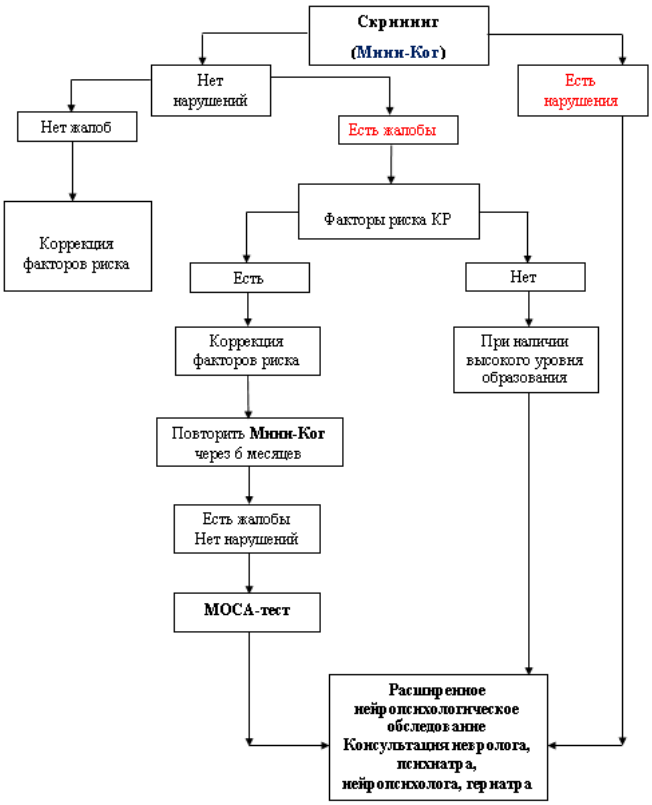
Категория признаков	Характеристика признаков	Диагностическая значимость признаков
1. Ключевой (центральный) признак	Деменция, определяемая как прогрессирующее когнитивное снижение, нарушающее социальную или профессиональную деятельность*	Необходим для возможного или вероятного диагноза
2. Основные клинические признаки	- Когнитивные флуктуации с выраженными колебаниями внимания и уровня бодрствования - Повторяющиеся зрительные галлюцинации, обычно четко оформленные и детализированные - расстройства поведения в фазе сна с БДГ, которое может предшествовать развитию когнитивных нарушений - Спонтанно возникающие признаки паркинсонизма: брадикинезия, тремор покоя или мышечная ригидность	Первые три признака могут встречаться на ранней стадии 1 основной признак достаточен для возможного диагноза, 2 и более – для вероятного диагноза
3. Клинические признаки, поддерживающие диагноз	- Выраженная гиперчувствительность к нейролептикам (антипсихотикам) - Постуральная неустойчивость - Повторяющиеся падения, обмороки или другие преходящие необъяснимые эпизоды утраты сознания - Тяжелая вегетативная дисфункция (ортостатическая гипотензия, недержание мочи, запоры) - Гиперсомния - Гипосмия - Галлюцинации иных модальностей - Систематизированный бред - Апатия, тревога, депрессия	Часто присутствуют, иногда на ранней стадии, но не имеют доказанной диагностической специфичности
4. Биомаркеры, указывающие на диагноз	- Низкий захват в базальных ганглиях радиофармацевтических препаратов, связывающегося с дофаминовым транспортером (по данным ОФЭКТ или ПЭТ) - Аномальный (низкий) захват метилйодбензилгуанидина при сцинтиграфии сердца - Подтверждение с помощью полисомнографии наличия фазы сна с быстрыми движениями глаз без мышечной атонии	Наличие хотя бы 1 биомаркера достаточно для вероятного диагноза при наличии хотя бы 1 основного признака; в отсутствии основных признаков – достаточно для возможного диагноза**
5. Биомаркеры, поддерживающие диагноз	- Относительная сохранность медиальных структур височных долей при КТ/МРТ головного мозга - Снижение перфузии или метаболизма в затылочной коре (по данным ОФЭКТ или ПЭТ) ± относительная сохранность метаболизма в задних отделах поясной коры - Выраженная медленноволновая активность на ЭЭГ с острыми волнами в височных отведениях	-
6. Признаки, снижающие вероятность диагноза	- Любое соматическое или церебральное заболевание, включая ЦВЗ, способное частично или полностью объяснить клиническую картину. Однако это не исключает диагноз ДТЛ и может указывать на смешанную или множественную патологию, приводящую к атипичным клиническим проявлениям - Появление симптомов паркинсонизма на стадии тяжелой деменции	-

* Нарушение внимания, управляющих и зрительно-пространственных функций бывает выражено уже на ранней стадии заболевания, тогда как нарушение памяти может становиться выраженным или стойким позднее, по мере его прогрессирования.
** Вероятный диагноз ДТЛ не может быть установлен лишь на основе биомаркеров, удостоверяющих диагноз.

Если деменция возникает на фоне развернутой клинической картины БП, следует использовать термин «болезнь Паркинсона с деменцией» (БПД). В клинической практике наиболее уместным является термин «болезнь с тельцами Леви». При проведении научных исследований, в которых необходимо различать ДТЛ и БПД, по-прежнему рекомендуется использовать «правило 1-го года» – временной связи между началом деменции и паркинсонизмом [88] (как и в случае применения других критериев диагностики, предусматривающих выделение диагнозов различной степени достоверности, установление «возможного» диагноза достаточно для клинической практики, тогда как установление «вероятного» диагноза необходимо для научных исследований и особенно для клинических исследований лекарственных препаратов).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм 1. Организация первичной медико-санитарной помощи больным с когнитивными расстройствами (врач общей практики, врач-терапевт)



Приложение В. Информация для пациента

Не секрет, что при старении у многих людей рано или поздно возникают проблемы с памятью или иными функциями головного мозга (внимания, мышления, речи и другими), которые называют «когнитивными», или «познавательными». Подобные нарушения могут оказывать отрицательное влияние на привычную жизнь. Зачастую поначалу изменения не имеют большого значения для человека. Они могут оставаться прежними или усугубляться. По мере прогрессирования они могут нарушать способность быстро ориентироваться в незнакомой обстановке, усваивать новую информацию осуществлять привычную деятельность, что в ряде случаев приводит к потере самостоятельности с невозможностью обслуживать себя. Формируется зависимость от окружающих. Такие тяжелые расстройства когнитивных функций называются деменцией.

Вопреки распространенному мнению – тяжелые когнитивные нарушения нельзя считать следствием старения. В основе деменции всегда лежит какое-либо заболевание головного мозга. При своевременном выявлении такие заболевания можно правильно лечить, что помогает продлить качественную самостоятельную жизнь, а при заболеваниях, радикального излечения от которых не существует, – облегчить помощь за больным и улучшить качество жизни его родных и близких.

Если Вы замечаете, что в последнее время у Вас или Ваших близких появляется забывчивость или другие настораживающие симптомы, Вы можете пройти самотестирование при помощи специальных опросников. В любом случае Вам следует обратиться за врачебной помощью.

Более подробную информацию можно получить на сайте социального проекта «Memini»: www.memini.ru

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Краткая шкала оценки психического статуса

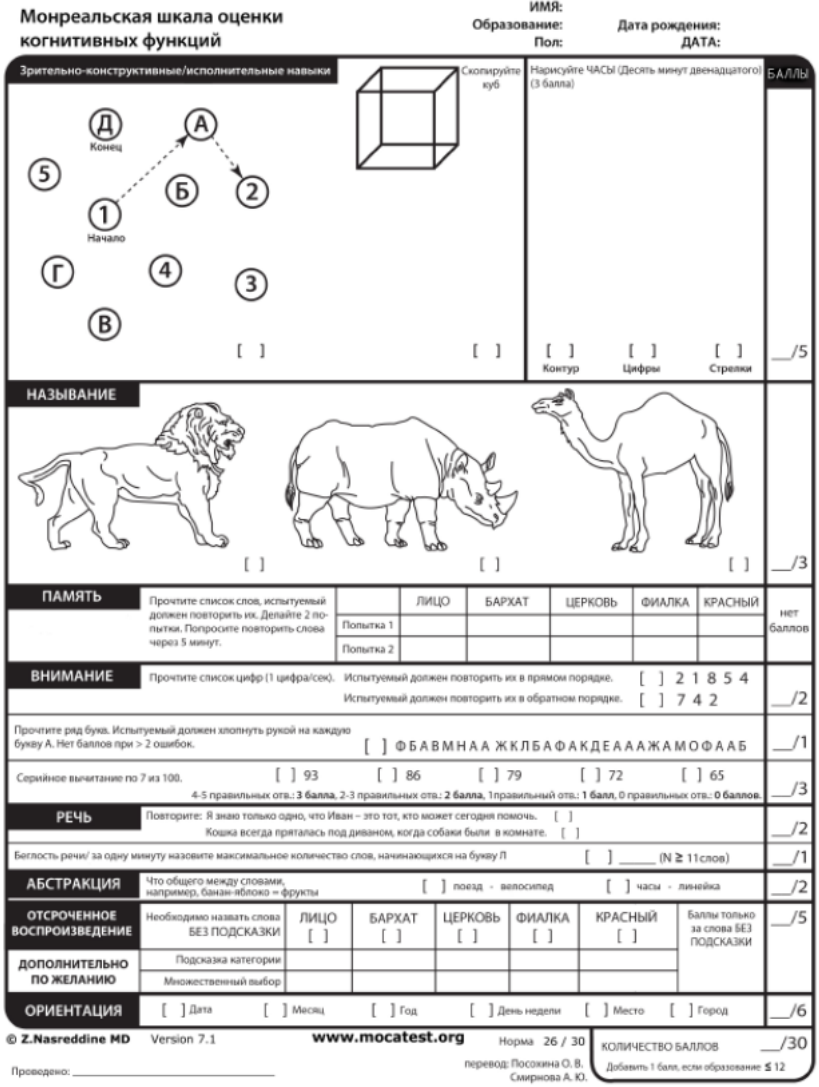
	Оригинальное название: Mini Mental State Examination (MMSE)
	Источник: Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research. 1975;12 (3): с. 189–198
	Тип: шкала оценки
	Назначение: выявление (скрининг) и оценка тяжести когнитивного расстройства
	Шаблон:

КОГНИТИВНАЯ СФЕРА	ОЦЕНКА (баллы)	
1.Ориентировка во времени: Назовите (год), (время года), (месяц), (число), (день недели)	0 - 5	
2.Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 - 5	
3.Восприятие: Повторите три слова: яблоко, стол, монета	0 - 3	
4.Концентрация внимания: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз Либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0 - 5	
5.Память: Припомните 3 слова (см п.3)	0 - 3	
6.Речевые функции: Называние предметов (ручка и часы) Повторите предложение: "Одно нынче лучше двух завтра " 3-этапная команда: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол" Прочтите и выполните: “Закройте глаза” Напишите предложение Срисуйте рисунок	0 - 2 0 - 1 0 - 3 (по 1 баллу за каждое верное действие) 0 - 1 0 - 1 0 - 1	
Общий балл	0 - 30	

	Инструкция к Краткой шкале оценки психического статуса 1. *Ориентировка во времени*. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, день недели, месяц, год и время года. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл. 2. *Ориентировка в месте*. Задается вопрос «Где мы находимся?» Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, этаж. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл. 3. *Восприятие*. Дается инструкция: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: яблоко, стол, монета». Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. За каждое правильно воспроизведенное слово начисляется 1 балл. Следует предъявлять слова столько, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил, однако оценивается в баллах лишь первое повторение. 4. *Концентрация внимания*. Просят последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл. Если пациент не способен выполнить это задание, его просят произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл. 5. *Память*. Пациента просят вспомнить слова, которые заучивались в п. 3. Каждое правильно названное слово оценивается в 1 балл. 6. *Речевые функции*. А. Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично – часы. Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл. Б. Пациента просят повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в 1 балл. В. Устно дается команда, которая предусматривает последовательное выполнение трех вышеуказанных действий. Каждое действие оценивается в 1 балл. Г. Дается письменная инструкция (например, «Закройте глаза»), пациента просят прочитать ее и выполнить. Инструкция должна быть написана достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Д. Пациент должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. Е. Пациенту дается образец (два перекрещенных прямоугольника с равными углами), который он должен перерисовать на чистой нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. При этом не учитываются искажения фигур, обусловленные тремором. Общий балл по шкале составляет максимум 30 баллов. 25-30 баллов – недементные когнитивные расстройства или норма 24 балла и менее – деменция (ориентировочно 20 - 24 балла - деменция легкой степени выраженности; 11 - 19 баллов - деменция умеренной степени выраженности; 0 - 10 баллов - тяжелая деменция).
	Пояснения: Данная шкала широко используется в качестве скринингового метода диагностики выраженных когнитивных нарушений, однако она имеет свои недостатки. Недопустима высокая частота применения шкалы у одного и того же больного в связи с возможной обучаемостью вопросам. Шкала является мало чувствительной для диагностики когнитивного дефицита у лиц с низким и очень высоким уровнем образования. Также шкала обладает недостаточной чувствительностью при диагностике додементных когнитивных нарушений. Стоит учитывать, что шкала позволяет оценить тяжесть когнитивных расстройств только ориентировочно, в частности это касается диагностики деменции, при верификации которой ключевым моментом является подтверждение нарушений функционального статуса и повседневной активности.

Приложение Г2. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА-тест)

Оригинальное название: The Montreal Cognitive Assessment (MoCA-test)
Источник: www.mocatest.org
Тип: шкала оценки
Назначение: выявление (скрининг) и оценка тяжести когнитивного расстройства
Шаблон (Вариант №1):



Интерпретация результатов:
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА-тест) была разработана как средство быстрой оценки при УКР. Она оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, управляющие функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время для проведения МоСА-теста составляет примерно 10 минут. Максимально возможное количество баллов - 30; 26 баллов и более считается нормальным. 25 и менее свидетельствуют о наличии когнитивных нарушений.

1. Создание альтернирующего пути:
Исследователь инструктирует испытуемого: *«Пожалуйста, нарисуйте линию, идущую от цифры к букве в возрастающем порядке. Начните здесь* [указать на (1)] *и нарисуйте линию от 1, затем к А, затем к 2 и так далее. Закончите здесь* [точка (Д)]».
Оценка: Присваивается один балл, если испытуемый успешно нарисует линию следующим образом: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д, без пересечения линий. Любая ошибка, которая немедленно не исправлена самим испытуемым, приносит 0 баллов.

2. Зрительно-конструктивные навыки (Куб):
Применение: Исследователь дает следующие инструкции, указывая на **куб**: *«Скопируйте этот рисунок так точно, как можете, на свободном месте под рисунком».*
Оценка: Один балл присваивается при точно выполненном рисунке:
- Рисунок должен быть трехмерным;
- Все лини нарисованы;
- Нет лишних линий;
-Линии относительно параллельны, и их длина одинакова (прямоугольная призма допускается).
Балл не дается, если любой из вышеперечисленных критериев не соблюдается.

3. Зрительно-конструктивные навыки (Часы):
Применение: Укажите на правую треть свободного пространства на бланке и дайте следующие инструкции: «*Нарисуйте **часы**. Расставьте все цифры и укажите время 10 минут 12-го*».
Оценка: Один балл присваивается для каждого из трех следующих пунктов:
- Контур (1 балл): Циферблат должен быть круглым, допускается лишь незначительное искривление (т.е. легкое несовершенство при замыкании круга);
- Цифры (1 балл): все цифры на часах должны быть представлены, без дополнительных чисел; цифры должны стоять в правильном порядке и быть размещены в соответствующих квадрантах на циферблате; римские цифры допускаются; цифры могут быть расположены вне контура циферблата;
- Стрелки (1 балл): должно быть две стрелки, совместно показывающие правильное время; часовая стрелка должна быть очевидно короче, чем минутная стрелка; стрелки должны быть расположены в центре циферблата, с их соединением близко к центру.
Балл не присваивается для данного пункта, если любой из вышеперечисленных критериев не соблюдается.

4.Называние:
Применение: Начиная слева, указать на каждую фигуру и сказать: *«Назовите это животное».*
Оценка: один балл присваивается для каждого из следующих ответов: (1) верблюд или одногорбый верблюд, (2) лев, (3) носорог.

5. Память:
Применение: Исследователь читает список из 5 слов с частотой одно слово в секунду, следует дать следующие инструкции: *«Это тест на память. Я буду вам читать список слов, которые вы должны будете запомнить. Слушайте внимательно. Когда я закончу, назовите мне все слова, которые Вы запомнили. Не важно, в каком порядке вы их назовете».* Делайте отметку в отведенном месте для каждого слова, когда испытуемый его называет при первой попытке. Когда испытуемый укажет, что он закончил (назвал все слова), или не может вспомнить больше слов, прочтите список во второй раз со следующими инструкциями: *«Я прочту те же самые слова во второй раз. Попытайтесь запомнить и повторить столько слов, сколько сможете, включая те слова, которые вы повторили в первый раз».* Поставьте отметку в отведенном месте для каждого слова, которое испытуемый повторит при второй попытке. конце второй попытки проинформируйте испытуемого, что его(ее) попросят повторить данные слова: *«Я попрошу вас повторить эти слова снова в конце теста».*
Оценка: баллов не дается ни для первой, ни для второй попыток.

6. Внимание:
Прямой цифровой ряд:
Применение: Дайте следующие инструкции*: «Я назову несколько чисел, и когда я закончу, повторите их в точности, как я их назвал».* Прочтите пять чисел последовательно с частотой одно число в секунду.
Обратный цифровой ряд:
Применение: Дайте следующие инструкции: «*Я назову несколько чисел, но когда я закончу, вам будет необходимо повторить их в обратном порядке».* Прочтите последовательность из трех чисел с частотой одно число в секунду.
Оценка: Присвоить один балл за каждую точно повторенную последовательность (N.B.: точный ответ для обратного счета 2-4-7).
Бдительность:
Применение: Исследователь читает список букв с частотой одна буква в секунду, после следующих инструкций: «*Я прочту вам ряд букв. Каждый раз, когда я назову букву А, хлопните рукой один раз. Если я называю другую букву, рукой хлопать не нужно».*
Оценка: Один балл присваивается, если нет ни одной ошибки, либо есть лишь одна ошибка (ошибкой считается, если пациент хлопает рукой при назывании другой буквы или не хлопает при назывании буквы А).
Серийное вычитание по 7:
Применение: Исследователь дает следующие инструкции: *«Теперь я попрошу вас из 100 вычесть 7, а затем продолжать вычитание по 7 из вашего ответа, пока я не скажу стоп».* При необходимости, повторите инструкцию.
Оценка: Данный пункт оценивается в 3 балла. Присваивается 0 баллов при отсутствии правильного счета, 1 балл за один правильный ответ, 2 балла за два-три правильных ответа и 3 балла, если испытуемый дает четыре или пять правильных ответов. Считайте каждое правильное вычитание по 7, начиная со 100. Каждое вычитание оценивается независимо; так, если участник дает неправильный ответ, но затем продолжает точно вычитать по 7 из него, дайте балл за каждое точное вычитание. Например, участник может отвечать «92-85-78-71-64», где «92» является неверным, но все последующие значения вычитаются правильно. Это одна ошибка, и в данном пункте присваивается 3 балла.

7. Повторение фразы:
Применение: Исследователь дает следующие инструкции*: «Я прочту вам предложение.*
*Повторите его, в точности как я скажу (пауза): **Я знаю то, что Иван единственный, кто может сегодня помочь».*** Вслед за ответом скажите: *«Теперь я прочту Вам другое предложение. Повторите его, в точности как я скажу (пауза): **Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате».***
Оценка: Присвойте 1 балл за каждое правильно повторенное предложение. Повторение должно быть точным. Внимательно слушайте в поиске ошибок вследствие пропусков слов (например, пропуск «лишь», «всегда») и замены/добавления (например,

«Иван один, кто помог сегодня»; замещение «прячется» вместо «пряталась», употребление множественного числа и т.д.).

8. Беглость речи:

Применение: Исследователь дает следующие инструкции: *«Назовите мне как можно больше слов, начинающихся на определенную букву алфавита, которую я вам сейчас скажу. Вы можете называть любой вид слова, за исключением имен собственных (таких как Петр или Москва), чисел или слов, которые начинаются с одинакового звука, но имеют различные суффиксы, например любовь, любовник, любить. Я остановлю вас через одну минуту. Вы готовы?* (Пауза) *Теперь назовите мне столько слов, сколько сможете придумать, начинающихся на букву С.* (Время 60 сек). *Стоп»*.

Оценка: Присваивается один балл, если испытуемый назовет 11 слов или более за 60 сек. Запишите ответы внизу или сбоку страницы.

9. Абстракция:

Применение: Исследователь просит испытуемого объяснить, что общего имеется у каждой пары слов, начиная с примера: *«Скажите, что общего имеется между апельсином и яблоком».* Если пациент отвечает конкретным образом, скажите еще лишь один раз: *«Назовите, чем еще они похожи».* Если испытуемый не дает правильный ответ (*фрукт*), скажите, *«Да, а еще они оба – фрукты».* Не давайте никаких других инструкций или пояснений.

После пробной попытки, скажите: *«А теперь скажите, что общего между поездом и велосипедом». После ответа, дайте второе задание, спросив: «Теперь скажите, что общего между линейкой и часами». Не давайте никаких других инструкций или подсказок.*

Оценка: Учитываются только две последние пары слов. Дается 1 балл за каждый правильный ответ.

Правильными считаются следующие ответы:

Поезд-велосипед = средства передвижения, средства для путешествия, на обоих можно ездить;

Линейка-часы = измерительные инструменты, используются для измерения.

Следующие ответы **не** считаются правильными:

Поезд-велосипед = у них есть колеса;

Линейка-часы = на них есть числа.

10. Отсроченное воспроизведение:

Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «*Я Вам ранее читал ряд слов и просил Вас их запомнить. Назовите мне столько слов, сколько можете вспомнить»*. Делайте пометку за каждое правильно названное без подсказки слово в специально отведенном месте.

Оценка: Присваивается 1 балл за каждое названное слово без каких-либо подсказок.

По желанию: После отсроченной попытки вспомнить слова без подсказки, дайте испытуемому подсказку, в виде семантического категориального ключа для каждого неназванного слова. Сделайте отметку в специально отведенном месте, если испытуемый вспомнил слово с помощью категориальной подсказки или подсказки множественного выбора. Подскажите таким образом все слова, которые испытуемый не назвал. Если испытуемый не назвал слово после категориальной подсказки, следует дать ему/ей подсказку в форме множественного выбора, используя следующие инструкции: «Какое из слов, по вашему мнению, было названо НОС, ЛИЦО или РУКА?» Используйте следующие категориальные подсказки и/или подсказки множественного выбора для каждого слова:

ЛИЦО категориальная подсказка: часть тела; множественный выбор: нос, лицо, рука

БАРХАТ категориальная подсказка: тип ткани; множественный выбор: джинс, хлопок, бархат

ЦЕРКОВЬ категориальная подсказка: тип здания; множественный выбор: церковь, школа, больница

ФИАЛКА категориальная подсказка: тип цветка; множественный выбор: роза, тюльпан, фиалка

КРАСНЫЙ категориальная подсказка: цвет; множественный выбор: красный, синий, зеленый

Оценка: **За воспроизведение слов с подсказкой баллы не даются.** Подсказки используются лишь для информационных клинических целей и могут дать интерпретатору теста дополнительную информацию о типе нарушения памяти. При нарушении памяти вследствие нарушения извлечения, выполнение улучшается при помощи подсказки. При нарушениях памяти вследствие нарушения кодирования, выполнение теста после подсказки не улучшается.

11. **Ориентация**:

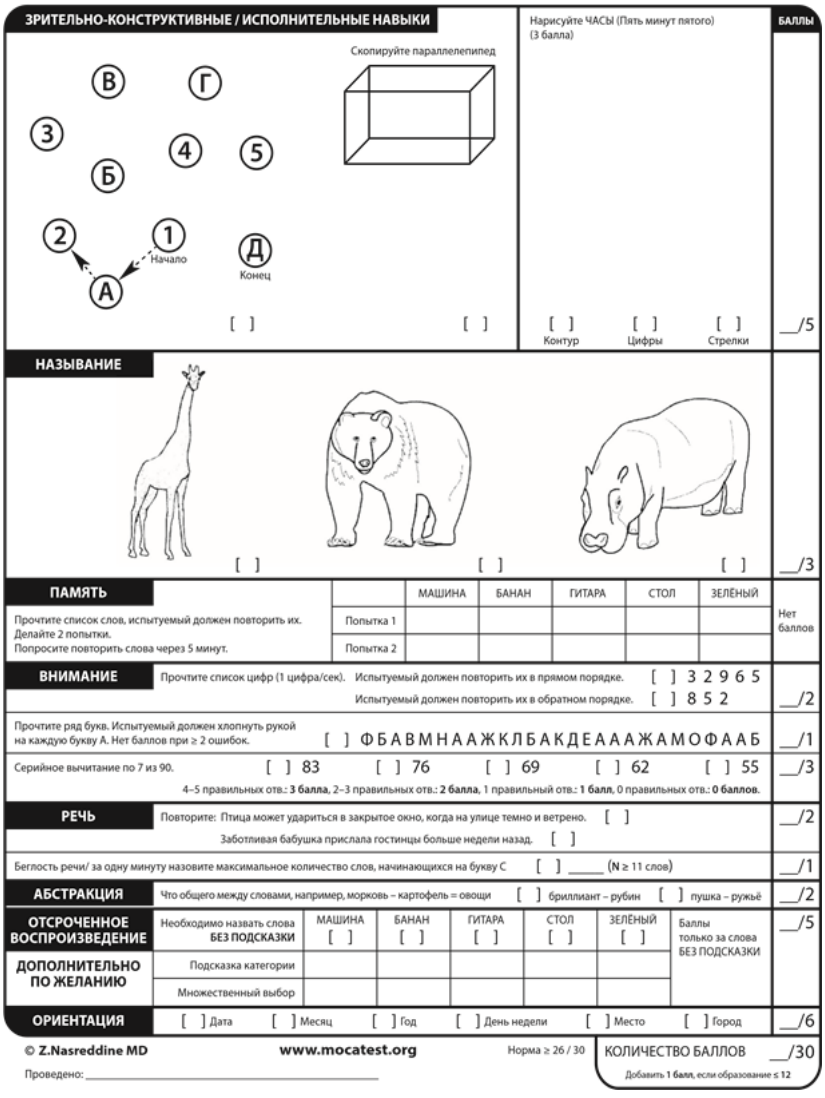
Применение: Исследователь дает следующие инструкции: «*Назовите мне сегодняшнюю дату*». Если испытуемый не дает полный ответ, то дайте соответствующую подсказку: «*Назовите (год, месяц, точную дату и день недели)*». Затем скажите: *«А теперь, назовите мне данное место, и город, в котором оно находится»*.

Оценка: присваивается один балл за каждый правильно названный пункт. Испытуемый должен назвать точную дату и точное место (название больницы, клиники, поликлиники). Не присваивается балл, если пациент делает ошибку в дне недели или дате.

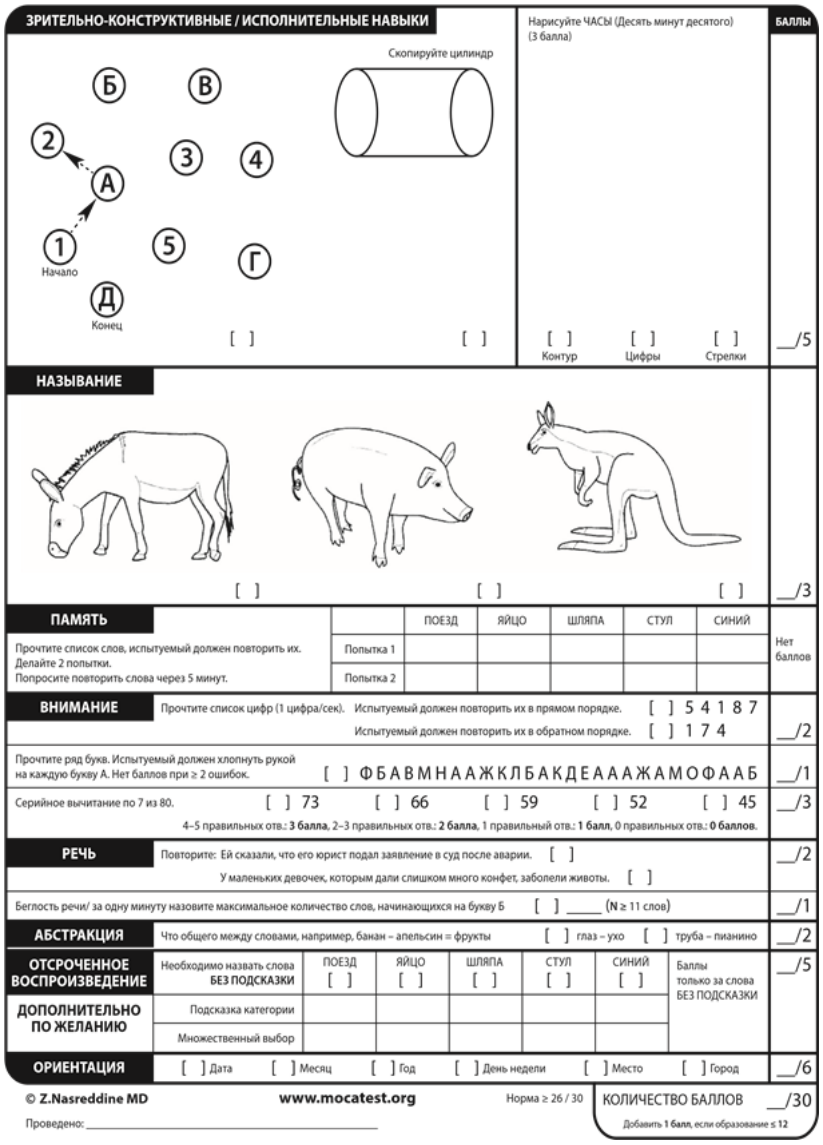
Общий балл: Суммируются все баллы в правой колонке. Добавить один балл, если у пациента 12 лет образования или менее, до возможного максимума 30 баллов.

Альтернативные варианты MoCA-теста (используются при обследовании пациента в динамике, оценка осуществляется аналогично методике, приведенной выше для Варианта №1)

Вариант №2



Вариант №3



Приложение Г3. Адденбрукская когнитивная шкала (модифицированная)

Оригинальное название: Addenbrooke's Cognitive Examination, revised (ACE-R)
Источник: Левин О.С., Лавров А.Ю., Васенина Е.Е. и др. Валидизация русскоязычной версии модифицированной Адденбрукской когнитивной шкалы для диагностики болезни Альцгеймера // Журн. неврол. и псих. 2015. Т115, №6-2. С. 36-39
Тип: шкала оценки
Назначение: диагностика деменции и ее типов

Шкала ACE-R, шаблон: Стр. 1

АДДЕНБРУКСКАЯ ШКАЛА, ИСПРАВЛЕННАЯ ВЕРСИЯ (ВАРИАНТ А)

Addenbrooke's cognitive examination – ACE-R (2005)

Фамилия, инициалы

Дата рождения

Дата исследования

Образование (общее число лет)

Профессия

Доминирующая рука

Ориентация

Какие сегодня…?	Число	День недели	Месяц	Год	Время года	Оценка (0-5)
Где Вы находитесь…?	Кабинет ИЛИ этаж	Учреждение ИЛИ Подразделение	Улица ИЛИ район ИЛИ местный ориентир	Город	Страна	Оценка (0-5)

Запоминание

«Я назову Вам три слова и хотел бы, чтобы Вы повторили их за мной: **ЛИМОН СТОЛ КЛЮЧ**». После повторения: «Постарайтесь запомнить их, я попрошу Вас припомнить их позднее». Если необходимо, повторите слова (не более 3 раз). Оценивается первое повторение слов обследуемым.

Число повторений:____

Оценка (0-3)

Внимание и концентрация

«Попробуйте отнять 7 от 100». Затем попросите продолжать отнимать по 7 (всего до 5 раз). При ошибке нужно учесть ее и оценить правильность следующих вычислений (например 93 **84** 77 70 63 – оценка 4).

____ ____ ____ ____ ____

После 5 вычитаний попросите обследуемого остановиться (93. 86, 79, 72, 65)

«Пожалуйста повторите слово **ГРУНТ** по буквам». Затем попросите повторить задом наперед:

____ ____ ____ ____ ____

Оценка (0-5)

(лучший результат из двух заданий)

ВНИМАНИЕ И ОРИЕНТАЦИЯ

Шкала ACE-R, шаблон: Стр. 2

Шкала ACE-R, шаблон: Стр. 3



Шкала ACE-R, шаблон: Стр. 4



Шкала ACE-R, шаблон: Стр.5



Шкала ACE-R, шаблон: Стр.6



Шкала ACE-R, шаблон: Стр.7



Шкала ACE-R, шаблон: Стр.8



Шкала ACE-R, шаблон: Стр.9



Шкала ACE-R, шаблон: Стр. 10



Адденбрукская шкала состоит из 5 основных компонентов оценки: внимание и ориентация, память, речевая активность, речь и зрительно – пространственные функции. Субшкала внимание и ориентация включает в себя ориентацию во времени (число, месяц, год, день недели, время года) и месте (страна, город, район города, этаж, кабинет), запоминание (пациенту предлагается запомнить 3 не связанных между собой слова), концентрация и внимание (на выбор предлагается либо последовательное пятикратное вычитание из ста семи, либо прямое и обратное называние слова из 5 букв). Максимальное количество баллов – 18. Субшкала память включает тест на воспрозведение 3-х слов после отвлечения внимания на определенное время, оценка антероградного компонента памяти (запоминание человека и его домашнего адреса), ретроградного компонента (называние 4-х

бывших и настоящих президентов), воспроизведение имени, фамилии человека и его домашнего адреса после серии тестов на отвлечение внимания и узнавание его с помощью подсказки. Максимальная оценка по данной шкале 26 баллов. Речевая активность состоит из 2-х основных тестов – больному в течение минуты предлагается назвать максимальное количество слов, которые начинаются на любую букву (существительные, исключая имена и названия) – фонетическая речевая активность, а затем максимальное количество слов на любую букву из одной категории (растения, животные и.т.д.) - семантическая, по количеству названных слов дается бальная оценка с максимальным количеством баллов 7 в каждой категории. Субшкала речь включает в себя оценку понимания (как письма, так и устной речи), называние 12 предложенных предметов, понимание категорийного значения 4-х из этих слов, оценка письма. Максимальное количество баллов по данной субшкале 26. Оценка зрительно – пространственных функций включает в себя копирование фигур (куб, пересеченные пятиугольники), тест рисования часов, подсчет точек, угадывание затушеванных букв. Максимальная оценка по данной субшкале 18 баллов. Итоговая возможная максимальная оценка по Адденбрукской шкале 100 баллов.

Пояснение:

Шкала с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет подтверждать наличие деменции. При оценке менее 78 баллов из 100 ее чувствительность и специфичность достигают 96% и 97% соответственно. Однако, очень хорошим качеством диагностической модели Адденбрукская шкала обладает начиная с порога отсечения в 88 баллов.

Преимущества: валидизирована на русском языке (2015 г.), включает большой набор тестов для оценки речевой функции, что делает ее предпочтительной у пациентов с подозрением на лобно-височные деменции.

Приложение Г4. Модифицированная методика Мини-Ког

Оригинальное название: Mini-Cog
Источник: Borson S., Scanlan J.M., Chen P.J., et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc 2003; 51: с. 1451 – 1454.
Тип: шкала оценки
Назначение: скрининговая оценка наличия выраженных когнитивных нарушений
Содержание: 1. Проинструктируйте пациента: «Повторите три слова: лимон, ключ, шар». Слова должны произноситься максимально четко и разборчиво, со скоростью 1 слово в секунду. После того как пациент повторил все три слова, нужно попросить его: «А теперь запомните эти слова. Повторите их еще один раз». Добиваемся того, чтобы пациент самостоятельно вспомнил все три слова. При необходимости предъявляем слова повторно до 5 раз. 2. Проинструктируйте пациента: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате и со стрелками. Все цифры должны стоять на своих местах, а стрелки должны указывать на 13:45». Больной должен самостоятельно нарисовать круг, расставить цифры, изобразить стрелки. Подсказки не допускаются. Больной также не должен смотреть на реальные часы у себя на руке или на стене. Вместо 13:45 можно попросить поставить стрелки на любое другое время. 3. Проинструктируйте пациента: «Теперь давайте вспомним три слова, которые мы учили в начале». Если больно й самостоятельно не может вспомнить слова, можно предложить подсказку. Например: «Вы запоминали еще какой-то фрукт… инструмент… геометрическую фигуру».
Подсчет баллов: пациент получает по одному баллу за каждое слово, повторенное без подсказки (всего 0-3 балла). За рисование часов (0-2 балла; 1 балл – все цифры расставлены в правильном порядке и приблизительно на то место, которое они занимают на циферблате. 1 балл – стрелки указывают правильное время; длина стрелок (часовая, минутная) не оценивается. Неспособность или отказ нарисовать часы – 0 баллов). Общий результат представляет собой сумму результатов двух заданий: «Запоминания слов» и «Рисования часов» и составляет от 0 до 5 баллов. Если набрано менее 3 баллов, это основание предположить деменцию. Впрочем, многие пациенты с клинически значимыми когнитивными расстройствами набирают больше двух баллов. Поэтому для большей чувствительности теста рекомендуется рассматривать как свидетельствующий о необходимости более глубокого обследования результат менее 4 баллов.
Пояснения: выполнение данной методики позволяет бегло оценить наличие несомненных когнитивных нарушений. Может быть недостаточно чувствительна к недементным КР.

Приложение Г5. Батарея тестов для оценки лобной дисфункции

Оригинальное название: The Frontal Assessment Battery (FAB)
Источник: Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessement battery at bedside. Neurology. 2000; 55: с. 1621 – 1626.
Тип: шкала оценки
Назначение: определение выраженности когнитивных нарушений, связанных с нарушением функции передних отделов головного мозга и лобно-подкорковых связей
Содержание: 1. *Концептуализация (функция обобщения).* Пациента спрашивают: "Что общего между яблоком и грушей?" Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение ("Это фрукты"). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: "Что общего между столом и стулом?" .... "Что общего между пальто и курткой?" Каждое правильное категориальное обобщение (т. е. фрукты, мебель, одежда) оценивается в 1 балл. Максимальный балл в данном субтесте - 3, минимальный - 0. 2. *Беглость речи.*

Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву "с". При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту - 3 балла, от 6 до 9 - 2 балла, от 3 до 5 - 1 балл, менее 3 - 0 баллов.
3. *Динамический праксис.*
Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) - ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) - ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первых трех предъявлениях серии больной только следит за врачом, при вторых трех предъявлениях - повторяет движения врача, наконец последующие два раза по три серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное самостоятельное выполнение шести серий движений - 3 балла, трех серий - 2 балла; если сам пациент не справляется, но выполняет три серии совместно с врачом - 1 балл.
4. *Простая реакция выбора.*
Дается инструкция: "Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будет выстукивать ритм. Если я ударю один раз, Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз".
Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение - 3 балла, не более 2 ошибок - 2 балла, много ошибок - 1 балл, персеверативное повторение ритма за врачом - 0 баллов.
5. *Усложненная реакция выбора.*
Дается инструкция: "Теперь если я ударю один раз, то Вы тоже один раз. Если я ударю два раза подряд, Вы ничего не должны делать". Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п.4.
6. *Исследование хватательных рефлексов.*
Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует ставится 1, в противном случае - 0 баллов.

Интерпретация результатов:
Максимальный балл – 18.

16-18 баллов соответствуют нормальной лобной функции;
12-15 баллов - умеренная лобная дисфункция;
11 баллов и меньше - признаки деменции.

Приложение Г6. Тест рисования часов

Оригинальное название: The Clock Drawing Test (CDT)

Источник: Nishiwaki Y., Breeze E., Smeeth L. et al. Validity of the Clock-Drawing Test as a screening tool for cognitive impairment in the elderly. Am J Epidemiol. 2004; 160(8): c. 797 – 807.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка зрительно-пространственных и управляющих функций

Содержание:
Тест проводится следующим образом. Больному дают чистый лист нелинованной бумаги и карандаш. Врач говорит: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате, чтобы стрелки часов показывали без пятнадцати два». Больной самостоятельно должен нарисовать круг, поставить в правильные места все 12 чисел и нарисовать стрелки, указывающие на правильные позиции.

Интерпретация результатов:
Максимально пациент может получить за тест 10 баллов, которые начисляются следующим образом:

5 баллов за рисование циферблата:
• Замкнутый круг правильной формы (1 балл)
• Указаны все цифры от 1 до 12 (1 балл)
• Цифры нарисованы внутри круга (1балл)
• Цифры нарисованы с равными интервалами (1 балл)
• Правильное расположение 4 основных цифр (12,3,6,9)

5 баллов за расположение стрелок:
• По 1 баллу за правильное местоположение начала (центр круга) и конца стрелок (всего 4 балла)
• Разная длина часовой и минутной стрелок (1 балл)

Приложение Г7. Тест свободного и ассоциированного селективного распознавания с непосредственным воспроизведением

Оригинальное название: Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall (FCSRT-IR)

Источник:
Grober E. et al. Screening for dementia by memory testing. Neurology. 1988; 38(6): c. 900 – 903.
Ivnik R.J., Smith G.E., Lucas J.A. et al. Free and cued selective reminding test: MOANS norms. J Clin Exp Neuropsychol. 1997; 19(5): c. 676 – 691.

Тип: шкала оценки

Назначение: диагностика нарушений памяти, в том числе амнестического синдрома «гиппокампального» (альцгеймеровского) типа.

Содержание:

Подсказка по категории	Слово	КО	НВП	попытка 1	попытка 2	попытка 3
Инструмент	Молоток					
Город	Рим					
Преступление	Кража					
Имя девочки	Вера					
Металл	Медь					
Цветок	Гвоздика					
Родственник	Дочь					
Танец	Фокстрот					
Животное	Слон					
Одежда	Куртка					
Приправа	Корица					
Мебель	Кровать					
Музыкальный инструмент	Флейта					
Часть тела	Мизинец					
Овощ	Свёкла					

Духовный сан	Священник					
Свободное воспроизведение						
Воспроизведение с подсказкой						
Суммарное воспроизведение						

Инструкция:
Вступление:
Скажите пациенту: «Вы должны запомнить 16 слов. Все слова относятся к разным категориям. Чтобы помочь вам запомнить слова, я дам вам подсказки по категориям и попрошу вас сказать мне, к какому слову относится каждая подсказка. Затем вы назовете мне все слова, которые сможете запомнить, в любом порядке. После того как вы назовете слова, которые вам удалось запомнить, я дам вам подсказки по категориям, чтобы вы могли вспомнить больше слов. Затем я назову вам все слова, которые вы не смогли воспроизвести, чтобы помочь вам запомнить больше слов в ходе следующей попытки. У вас будет 3 попытки для того, чтобы запомнить слова».
Контролируемое обучение:
Испытуемому предлагается карточка с 4 хорошо узнаваемыми графическими изображениями. Скажите пациенту: «На каждой карточке находятся 4 изображения/слова. Сейчас я прочитаю вам подсказки. Вам следует указать на изображение/слово, к которому относится каждая подсказка, и назвать его вслух/прочитать». Медленно по порядку прочитайте подсказки с контрольного листа. Дайте пациенту достаточно времени, чтобы указать на каждое изображение/слово и назвать его. Повторяйте эту процедуру контролируемого обучения до тех пор, пока все 4 изображения/слова на первой карточке не будут названы правильно. После того как пациент назовет все 4 слова, соответствующих представленным изображениям, уберите карточку с изображениями.
Непосредственное воспроизведение с подсказкой:
После этого проводится процедура непосредственного воспроизведения с подсказками. Скажите пациенту: «Когда я назову подсказку по категории, скажите мне, к какому из слов эта подсказка по категории относится». Повторите процедуру непосредственного воспроизведения с подсказкой для всех 4 слов из представленной ранее карточки. Если пациент не может вспомнить слово в ходе процедуры непосредственного воспроизведения с подсказкой, напомните ему/ей это слово: например, «Это животное было слон ... Какое это было животное?» Затем, прежде чем перейти к следующей карточке, покажите пациенту предыдущую с пропущенным словом, чтобы пациент назвал его, когда вы назовете подсказку по категории.
Продолжайте проведение процедуры контролируемого обучения с оставшимися тремя карточками с изображениями до тех пор, пока пациент не назовет все 16 слов при получении соответствующих подсказок по категории и не вспомнит все 16 слов в ходе непосредственного воспроизведения с подсказкой.
Отсроченное воспроизведение (попытка 1):
Чтобы проверить извлечение информации из долговременной памяти, не допуская повторения и воспроизведения из кратковременной памяти, необходима интерференция. В качестве интерференции следует использовать счет в обратном порядке. Сразу же после усвоения слов, попросите пациента: «от 97 отнимите 3 и назовите мне ответ, далее от полученного числа отнимите еще раз 3 и так далее, называйте мне только ответы». Пациент должен считать в обратном порядке в течение 20 секунд. Если пациент не может считать в обратном порядке, вычитая по 3, попросите его/ее считать в обратном порядке, вычитая 2 или 1. Интерференция посредством счета в обратном порядке делается перед всеми попытками воспроизведения.
Свободное воспроизведение:
Чтобы проверить свободное воспроизведение, попросите пациента: «Назовите мне все слова, которые вы можете вспомнить, в любом порядке». Дайте пациенту 90 секунд для свободного воспроизведения всех слов. Остановите процесс, если в течение 15 секунд пациент не может вспомнить больше ни одного слова. Запишите результаты свободного воспроизведения для попытки 1 на листке с ответами, поставив «С» для каждого слова, воспроизведенного самостоятельно.
Воспроизведение с подсказкой:
Далее оценивается воспроизведение с подсказкой любых слов, которые не были воспроизведены при свободном вспоминании. Для каждого слова, не названного при свободном воспроизведении, прочитайте пациенту соответствующую подсказку по категории в порядке, соответствующем контрольному листку, и попросите испытуемого вспомнить слова, выученные с подсказкой: например, «Какое это было животное?» Протестируйте воспроизведение с подсказкой только для слов, не воспроизведенных при этой попытке в ходе свободного воспроизведения. Дайте пациенту до 10 секунд для воспроизведения с подсказкой каждого проверяемого слова. Запишите результаты воспроизведения с подсказкой для попытки 1, поставив «П» для каждого слова, названного при воспроизведении с подсказкой. Запишите слова, названные неправильно, поставив «Н».
Выборочное напоминание:
Если пациент не может воспроизвести слово при воспроизведении с подсказкой, напомните ему/ей это слово: например, «Это животное было слон ... Какое это было животное?» Делайте выборочное напоминание сразу после неудачной попытки воспроизведения данного слова с подсказкой, а после переходите к воспроизведению с подсказкой следующего слова. Делайте выборочное напоминание, только если и свободное воспроизведение и воспроизведение с подсказкой не дали результатов или воспроизведение слова было ошибочным. Не делайте выборочное напоминание, если свободное воспроизведение или воспроизведение с подсказкой оказались успешными. Делайте выборочное напоминание только при попытке 1 и попытке 2. Не делайте выборочное напоминание при попытке 3.
Попытка 2:
Перед тем как начать попытку 2, используйте счет в обратном порядке в качестве интерференции. После проведения попытки 1, попросите испытуемого: «от 96 отнимите 3 и назовите мне ответ, далее от полученного числа отнимайте 3 и т.д., называйте мне только ответы». Затем протестируйте свободное воспроизведение и воспроизведение с подсказкой в соответствии с инструкциями, приведенными выше. Если воспроизведение с подсказкой не дало желаемых результатов, проведите процедуру выборочного напоминания в соответствии с инструкциями, приведенными выше.
Попытка 3:
Перед тем как начать попытку 3, используйте счет в обратном порядке в качестве интерференции. После проведения попытки 2, попросите пациента: «от 95 отнимите 3 и назовите мне ответ, далее от полученного числа отнимайте 3 и т.д., называйте мне только ответы». Затем протестируйте свободное воспроизведение и воспроизведение с подсказкой в соответствии с инструкциями, приведенными выше. Не делайте выборочное напоминание при попытке 3.
Регистрация ответов испытуемого:
На этапах контролируемого обучения (КО) и непосредственного воспроизведения с подсказкой (НВП) регистрируйте ответы испытуемого, поставив «Х» для каждого слова, правильно воспроизведенного при первой попытке и «-» для каждого неправильного ответа (включая отсутствие ответа). Каждое самостоятельно названное слово при свободном воспроизведении обозначается на контрольном листке буквой «С». Каждое слово, названное по подсказке при воспроизведении с подсказками обозначается на контрольном листке буквой «П». При отсутствии правильного ответа в соответствующей клетке ставится «0».

Интерпретация результатов:
Тест дает два основных показателя памяти и обучения: Свободное воспроизведение и суммарное воспроизведение. Суммарное воспроизведение рассчитывают как сумму всех правильных ответов, названных самостоятельно и по подсказке с учетом всех 3 попыток.
1. Свободное воспроизведение: сумма всех слов, названных самостоятельно правильно в каждой из трех попыток (1+2+3).
2. Воспроизведение с подсказкой: сумма всех слов, названных по подсказке в каждой из трех попыток (1+2+3).
3. Итоговое воспроизведение: сумма баллов свободного воспроизведения и воспроизведения с подсказкой.
Максимальное число баллов при итоговом воспроизведении составляет 48.
Пороговое значение величины свободного воспроизведения, позволяющего с максимальной чувствительностью (80,8%) и специфичностью (78,4%) предсказать развитие деменции в ближайшие 2 года у пациентов с УКР составляет 27 баллов [Derby 2013].

Пояснения:
За счет предварительного заучивания вербального материала и семантических подсказок при воспроизведении, FCSRT-IR позволяет достаточно точно дифференцировать амнестические нарушения гиппокампального типа от вторичных расстройств памяти вследствие нейродинамических нарушений.
Тест вошел в клинические рекомендации Национального института здоровья в 2011 г. в качестве обязательного инструмента – нейропсихологического биомаркера для диагностики продромальной болезни Альцгеймера.

Приложение Г8. Тест 5 (12) слов

Оригинальное название: The 5-word test

Источник: Mormont E., Jamart J., Robaye L. Validity of the five-word test for the evaluation of verbal episodic memory and dementia in a memory clinic setting. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2012; 25(2): с. 78–84.

Тип: шкала оценки

Назначение: скрининговая оценка типа мнестических нарушений.

Содержание:
1. **Предъявление материала.**
Пациенту предъявляется список из 5 слов, написанных в столбик крупными печатными буквами: институт – апельсин – стрекоза – кастрюля – самокат. Врач даёт следующую инструкцию:*«Пожалуйста, прочитайте вслух эти слова и постарайтесь запомнить их; позже я попрошу Вас назвать их»*. После первого прочтения, не забирая списка слов, пациента просят:*«Найдите теперь в этом списке название здания … фрукта … насекомого … посуды … транспортного средства»*. Пациент в ответ должен назвать слово, относящееся к данной семантической категории. Если он затрудняется, ему следует подсказать.
2. **Непосредственное воспроизведение**
Затем врач забирает у пациента список слов и просит*: «Припомните, пожалуйста, слова, которые Вы только что читали»*. Если пациент затрудняется припомнить какое-либо слово (и только в этом случае), дается подсказка:*«А какой был фрукт? … посуда? транспортное средство? … здание? ... насекомое?»*, то есть называются соответствующие семантические категории.
За каждое правильное слово, воспроизведенное с подсказкой или без неё, начисляется один балл (максимально – 5 баллов).
Если пациент вспомнил менее 5 слов, ему вновь предъявляется список слов и врач обращает внимание пациента на пропущенные слова (например, следующим образом: *«из фруктов был апельсин»* и врач указывает соответствующее слово ручкой и т.д.). Затем

забирают список слов и вновь просят пациента повторить пропущенные слова, используя соответствующие подсказки *(«Так что же было из фруктов? …»* и др.). Цель указанной процедуры - убедиться в том, что представленные слова усвоены адекватно.
3. **Интерферирующее задание**
После непосредственного воспроизведения выполняется интерферирующее задание. Цель интерферирующего задания – отвлечь внимание пациента на достаточный промежуток времени (от 2 до 5 минут). В это время может проводиться тест рисования часов, другие нейропсихологические тесты, кроме тестов на память.
4. **Отсроченное воспроизведение**
После выполнения интерферирующего задания, пациента просят*: «Теперь давайте вновь вспомним те 5 слов, которые мы с Вами учили»*. Если пациент затрудняется вспомнить какое-либо слово (и только в этом случае), вновь дается подсказка: *«А какой был фрукт? … посуда? транспортное средство? … здание? ... насекомое?»,* то есть называются соответствующие семантические категории.
Как и при исследовании непосредственного воспроизведения, за каждое правильно воспроизведенное слово, с подсказкой или без неё, начисляется один балл, максимально – 5 баллов.

Интерпретация результатов: Суммарный результат теста получается сложением результата суммарных оценок непосредственного и отсроченного воспроизведения и, таким образом, максимально может составить 10 баллов, 8-9 баллов и менее может свидетельствовать о наличии когнитивных нарушений альцгеймеровского типа.

Пояснения: Тест является высокоинформативным инструментом диагностики амнестических когнитивных нарушений. В то же время, у пациентов с недементными КР или легкой степенью деменции более чувствительным может быть проведение исследования мнестической функции по аналогичной методике с использованием списка из 12 слов.

Список слов для запоминания и категориальные подсказки в тесте «12 слов»:

ДИВАН	-	МЕБЕЛЬ
БЛЮДЦЕ	-	ПОСУДА
ТИГР	-	ЖИВОТНОЕ
ПИДЖАК	-	ОДЕЖДА
АБРИКОС	-	ФРУКТ
ВЕРТОЛЁТ	-	ТРАНСПОРТНОЕ СРЕДСТВО
РЯБИНА	-	ДЕРЕВО
РЕКА	-	ВОДОЁМ
ПАЛЕЦ	-	ЧАСТЬ ТЕЛА
ГРОЗА	-	ПОГОДНОЕ ЯВЛЕНИЕ
ТЕННИС	-	СПОРТ
ФЛЕЙТА	-	МУЗЫКАЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ

Тест позволяет выявить специфический тип мнестических нарушений, характерный для болезни Альцгеймера («гиппокампальный»). При этом определяется значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением слов (за счет дефицита отсроченного воспроизведения), а подсказки при воспроизведении неэффективны. Для сосудистой мозговой недостаточности, заболеваний с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев и нормального старения характерны нарушения памяти различной степени выраженности, но принципиально иного характера: непосредственное и отсроченное воспроизведение слов различаются незначительно, а подсказка семантической категории при воспроизведении помогает вспомнить слово. Вероятность избыточной диагностики болезни Альцгеймера с помощью данного теста очень мала: низкий результат теста позволяет почти не сомневаться в данном диагнозе.

Приложение Г9. Методика «вербальных ассоциаций» (литеральных и категориальных)

Оригинальное название: Word fluency test

Источник: Borkowski J.G., Benton A., Spreen O. Word fluency and brain damage. Neuropsychologia. 1976; 5: с. 135 – 140.

Тип: шкала оценки

Назначение: выявление нарушений речевой активности различного генеза.

Содержание:
1.Литеральные ассоциации
Пациента просят закрыть глаза и в течение 1 минуты назвать максимальное количество слов, начинающихся на заранее определенную врачом букву (например, «С», «Л»). При этом имена собственные, однокоренные слова не засчитываются.
2. Категориальные ассоциации
Пациента просят закрыть глаза и в течение 1 минуты называть слова, относящиеся к одной заранее определенной врачом категории (например, «животные», «растения», «товары» и т.п.).

Интерпретация результатов: подсчитывается общее количество правильно названных слов в каждой категории за 1 минуту. В норме здоровые лица способны назвать более 12 фонетически опосредуемых ассоциаций и более 15 семантически опосредуемых ассоциаций. Если соотношение является обратным, то это свидетельствует о нарушении семантической памяти, что чаще всего наблюдается при болезни Альцгеймера.
В качестве итоговой оценки по данному тесту предлагается учитывать максимальное количество названных слов.

Пояснения: Тест позволяет оценить темп нервно-психических процессов и семантическую память.

Приложение Г10. Тест символьно-цифрового кодирования

Оригинальное название: The Symbol Digit Modalities Test

Источник: Kiely K.M., Butterworth P., Watson N., Wooden M. The Symbol Digit Modalities Test: Normative Data from a Large Nationally Representative Sample of Australians. Archives of Clinical Neuropsychology 2014; 29(8): с. 767–775.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка скорости мыслительных процессов и концентрации внимания.

Содержание:
Методика заключается в замене символов цифрами в соответствующих им пустых ячейках на основании специального ключа-подсказки с цифрами от 1 до 9. Инструкция: пациенту дается бланк и следующая инструкция: «Как Вы видите, каждому знаку соответствует определенная цифра согласно ключу. Как можно быстрее поставьте соответствующую цифру в пустой клетке под символом». До двойной линии пациент тренируется, время не регистрируется. На выполнение задания отводится 90 секунд, за которые пациент должен подобрать пару к как можно большему числу символов.
Шаблон:



Интерпретация результатов: за каждый правильный ответ начисляется 1 балл. Нормой за 90 секунд для пожилых ориентировочно считается 45 и более баллов.

Пояснения: методика позволяет охарактеризовать зрительно-пространственное восприятие, скорость мыслительных процессов и концентрацию внимания больного.

Приложение Г11. Бостонский тест называния

Оригинальное название: Boston Naming Test (BNT)

Источник: Kaplan E.F., Goodglass H., Weintraub S. The Boston Naming Test (2nd ed.). Lea & Febiger. Philadelphia, 1983; 120 с.
Zec R.F., Burkett N.R., Markwell S.J., Larsen D.L. Normative data stratified for age, education, and gender on the Boston Naming Test. Clin Neuropsychol. 2007; 21(4): с. 617 – 637.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка номинативной функции речи и зрительного восприятия.

Шаблон:



Описание: Пациенту предлагается назвать изображения на карточках с черно-белыми рисунками. При затруднении исследователь дает пациенту фонематические (первые буквы) или семантические (категория к которой относится изображенный предмет) подсказки.
В оригинальном тесте число карточек с рисунками составляло 60, однако в дальнейшем были предложены сокращенные версии из 40, 30 или 15 карточек, что может быть более приемлемо для пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями.

Интерпретация результатов: Наличие большого числа фонематических подсказок указывает на нарушение номинативной функции речи. Потребность в категориальных подсказках указывает на нарушения зрительного гнозиса.
Результаты теста в большой степени зависят от культуральных и языковых особенностей конкретной популяции, что следует учитывать при его применении.



Приложение Г12. Методика «таблицы Шульте»

Оригинальное название: Методика «Таблицы Шульте»

Источник: Рубинштейн С. Я. Экспериментальные методики патопсихологии. - М.: ЗАО Изд-во ЭКСМО-Пресс, 1999. - 448 с.

Тип: шкала оценки

Назначение: диагностика свойств переключения и распределения внимания, темпа и сенсомоторных реакций.

Содержание:
Испытуемому последовательно предъявляются 5 таблиц, в клетках которых в случайном порядке расположены цифры (от 1 до 25). Испытуемый должен показать и назвать в заданной последовательности (как правило, возрастающей, от единицы до двадцати пяти) все цифры.
Инструкция: На таблице нарисованы цифры от 1 до 25. Надо назвать как можно быстрее и показать по порядку все цифры.
Шаблон (пример таблиц):

11	3	8	22	4
6	17	14	25	1
15	20	2	23	16
9	24	21	13	10
19	12	7	18	5

2	17	3	16	10
21	9	14	22	5
7	18	1	11	24
15	12	6	19	25
20	4	23	8	13

10	19	6	25	20
24	3	14	2	15
5	22	9	17	8
12	1	18	21	13
23	16	7	11	4

9	14	20	24	3
16	2	8	22	12
7	21	15	1	25
18	23	6	13	4
11	5	17	10	19

Интерпретация результатов: Регистрируется время, затраченное испытуемым на показывание и называние всего ряда цифр в каждой таблице в отдельности. Отмечаются следующие показатели: 1) превышение нормативного (40-50 с) времени, затраченного на указывание и называние ряда цифр в таблицах; 2) динамика временных показателей в процессе обследования по всем пяти таблицам.
По результатам теста возможны следующие характеристики внимания испытуемого:
- *Внимание концентрируется достаточно* - если на каждую из таблиц Шульте испытуемый затрачивает время, соответствующее нормативному.
- *Внимание концентрируется недостаточно* - если на каждую из таблиц Шульте испытуемый затрачивает время, превышающее нормативное.
- *Внимание устойчиво* - если не отмечается значительных временных отличий при подсчете цифр в каждой из четырех-пяти таблиц.
- *Внимание неустойчиво* - если отмечаются значительные колебания результатов по данным таблиц без тенденции к увеличению времени, затраченного на каждую следующую таблицу.
- *Внимание истощаемо* - если отмечается тенденция к увеличению времени, затрачиваемого испытуемым на каждую следующую таблицу.

Приложение Г13. Тест слежения

Оригинальное название: Trail Making Test (TMT)

Источник: Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. Percept. Mot. Skills. 1958; 8: с. 271 – 276.
Tombaugh T.N. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Archives of Clinical Neuropsychology. 2004; 19: с. 203 – 214.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка: внимания, скорости мыслительных процессов, зрительно–моторной координации, управляющих функций.

Содержание:
Состоит из двух частей (А и В). В части задания «А» пациенту дается указание соединить линией 25 чисел по порядку. В части «В» чередуются цифры и буквы в порядке возрастания, которые пациент должен соединять последовательно. Фиксируется время выполнения задания в двух тестовых сессиях.

Шаблон:
Тест слежения
ФИО_____ Возраст_____
Диагноз_____
Результат: часть А_____,часть В _____





Интерпретация результатов: Максимальное время - 300 секунд, после чего выполнение задания прекращается. Более длительное выполнение задания относительно возрастных и образовательных норм в части А указывает на преимущественно нейродинамический характер нарушений. Затруднения в части В (большая длительность выполнения, ошибки) свидетельствуют о нарушениях управляющих функций.

Приложение Г14. Повторение цифр в прямом и обратном порядке

Оригинальное название: Digit span test

Источник: Wechsler D.A. Standardized memory scale for clinical use. J. Psychol. 1945; 19(1): с. 87 – 95.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка способности к концентрации внимания.

Содержание:
Пациенту предлагается повторить называемые врачом-исследователем ряды цифр в прямом и обратном порядке. Балл по каждому из заданий равен числу правильно повторенных цифр.

Повторение цифр в прямом порядке	Максимальный балл	Повторение цифр в обратном порядке	Максимальный балл
6-4-3-9	4	2-8-3	3
7-2-8-6	4	4-1-5	3
4-2-7-3-1	5	3-2-7-9	4
7-5-8-3-6	5	4-9-6-8	4
6-1-9-4-7-3	6	1-5-2-8-6	5
3-9-2-4-8-7	6	6-1-8-4-3	5
5-9-1-7-4-2-3	7	5-3-9-4-1-8	6
4-1-7-9-3-8-6	7	7-2-4-8-5-6	6
5-8-1-9-2-6-4-7	8	8-1-2-9-3-6-5	7
3-8-2-9-5-1-7-4	8	4-7-3-9-1-2-8	7
Суммарный «прямой» балл		Суммарный «обратный» балл	

Интерпретация результатов: максимальное число правильно повторенных цифр отражает актуальный объем рабочей памяти пациента. Результаты сопоставляются с нормативными данными, скорректированными по возрасту.

Приложение Г15. Тест 3-КТ

Оригинальное название: Тест «3 когнитивных нейропсихологических теста» (3-КТ)

Источник: Гуторова Д.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова, Спецвыпуски. 2016; 116(6): с. 35 – 40.

Тип: шкала оценки

Назначение: скрининговое выявление когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста

Содержание:
Тест 3-КТ состоит из трех субшкал:
1. Тест на речевую активность
Пациенту предлагается за 1 мин назвать как можно больше названий растений или животных (семантически опосредуемые ассоциации) и слов, начинающихся на определенную букву, например, на «л» (фонетически опосредуемые ассоциации).
2. Тест на зрительную память
Пациенту предъявляется лист с 12 изображениями простых, легко запоминающихся предметов. Время запоминания не ограничивается. Учитывается немедленное и отсроченное воспроизведение после интерференции. После попытки называния, пациенту предлагается подсказка в виде 48 изображений, среди которых нужно указать предъявляемые ранее. При этом оценивается количество узнанных изображений и число ложных узнаваний.
3.Тест рисования часов
Пациента просят самостоятельно нарисовать на листе чистой бумаги круг, расставить внутри круга цифры, имитируя циферблат часов, и поставить стрелки так, чтобы они показывали заданное врачом время.

Интерпретация:
1.Тест на речевую активность
В норме за 1 минуту большинство лиц пожилого возраста со средним и высшим образованием называют от 15 до 22 растений и от 12 до 16 слов на букву «Л». Называние менее 12 семантически опосредованных ассоциаций и менее 10 фонетически опосредуемых ассоциаций обычно свидетельствует о выраженной когнитивной дисфункции. Снижение числа семантически опосредуемых ассоциаций – один из ранних признаков деменции, который особенно характерен для болезни Альцгеймера. При преобладании подкорково-лобной дисфункции количество фонетически опосредуемых ассоциаций снижается быстрее, чем число семантических ассоциаций.
2. Тест на зрительную память
В норме пациент должен вспомнить 6 и более изображений и узнать 12. Для дисфункции височно-лимбической системы, прежде всего гиппокампа, характерно снижение как воспроизведения (особенно отстроченного), так и узнавания, тогда как для лобной подкорково-лобной дисфункции характерна диссоциация между сниженным воспроизведением и относительно сохранным узнаванием.
3. Тест рисования часов
Тест позволяет оценить зрительно-пространственные и регуляторные функции, максимальный балл – 5:
1 балл – за правильное изображение круга
2 балла – за правильное расположение цифр (должны быть указаны все цифры от 1 до 12 в соответствующем сегменте, в правильном порядке, с равными интервалами),
2 балла – за правильное расположение стрелок (стрелки должны выходить из середины круга, показывать правильное время, часовая стрелка должна быть короче минутной).
Любое отклонение от правильного выполнения теста - признак выраженной когнитивной дисфункции. При нарушении выполнения теста целесообразно проверить способность к копированию часов. Неспособность правильно нарисовать часы при сохраненном копировании указывает на дефект управляющих функций, связанный с дисфункцией лобных долей, тогда как нарушение копирования свидетельствует о конструктивной апраксии, связанной с дисфункцией задних, прежде всего теменных отделов коры.

Приложение Г16. Клиническая рейтинговая шкала деменции

Оригинальное название: Clinical Dementia Rating scale, CDR

Источник: Morris J.C. The clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules. Neurology. 1993; 43: с. 2412 – 2413.

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая диагностика деменции и определение ее тяжести

Содержание: шкала подразумевает клиническую оценку выраженности нарушений памяти, ориентировки, мышления, социального взаимодействия, поведения и самообслуживания

Интерпретация:
0 баллов – нет нарушений
0,5 балла – сомнительная деменция
Память: постоянная незначительная забывчивость, неполное припоминание произошедших событий.
Ориентировка: полностью ориентирован, могут быть неточности с называнием даты.
Мышление: незначительные трудности при решении задач, при анализе сходств и различий.
Взаимодействие с окружающими: незначительные трудности.
Поведение дома и увлечения: незначительные трудности.
Самообслуживание: нет нарушений.

1 балл – легкая деменция
Память: более значительная забывчивость на текущие события, которая мешает в повседневной жизни.
Ориентировка: не полностью ориентирован во времени, но всегда правильно называет место; в то же время могут быть трудности самостоятельной ориентировки в малознакомой местности.
Мышление: умеренные затруднения при решении задач, при анализе сходств и различий.
Взаимодействие с окружающими: утрачена независимость, однако возможно осуществление отдельных социальных функций. При поверхностном знакомстве нарушения могут быть неочевидны.
Поведение дома и увлечения: легкие, но отчетливые бытовые трудности, потеря интереса к сложным видам активности.
Самообслуживание: нуждается в напоминаниях.

2 балла – умеренная деменция
Память: выраженная забывчивость, текущие события не остаются в памяти, сохранны лишь воспоминания о наиболее значимых событиях жизни.
Ориентировка: дезориентирован во времени, не полностью ориентирован в месте.
Мышление: выраженные трудности при решении задач и при анализе сходств и различий, что оказывает негативное влияние на повседневную активность.
Взаимодействие с окружающими: утрачена самостоятельность вне дома, может вступать в общение под контролем других лиц.
Поведение дома и увлечения: крайнее ограничение интереса, способность к выполнению только наиболее простых видов деятельности.
Самообслуживание: нуждается в помощи при одевании, гигиенических процедурах, естественных отправлениях.

3 балла – тяжелая деменция
Память: фрагментарные воспоминания о жизни.
Ориентировка: ориентирован только на собственную личность.
Мышление: решение интеллектуальных задач невозможно.
Взаимодействие с окружающими: нарушения препятствуют социальному взаимодействию за пределами своего дома.
Поведение дома и увлечения: не способен к выполнению бытовых обязанностей.
Самообслуживание: постоянно нуждается в уходе, часто отмечается недержание мочи и кала.

Приложение Г17. Шкала общего ухудшения

Оригинальное название: Global Deterioration Scale, GDS

Источник: Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry. 1982; 139(9): с. 1136 – 1139.

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая диагностика деменции и определение ее тяжести

Содержание: оценка производится врачом по основным разделам: субъективные жалобы, объективные признаки нарушений памяти и повседневной активности, ориентировка в месте и времени, некогнитивные нервнопсихические расстройства

Интерпретация:
1 – нет ни субъективных, ни объективных симптомов нарушений памяти или других когнитивных функций.

2 – очень легкие расстройства: жалобы на снижение памяти, чаще всего двух видов
(а) – не помнит что куда положил;
(б) забывает имена близких знакомых.
В беседе с больным нарушения памяти не выявляются. Больной полностью справляется с работой и самостоятелен в быту. Адекватно встревожен имеющейся симптоматикой.

3 – легкие расстройства: негрубая, но клинически очерченная симптоматика. Не менее одного из следующих:
(а) невозможность найти дорогу при поездке в незнакомое место;
(б) сослуживцы пациента знают о его когнитивных проблемах;
(в) трудности поиска слова и забывчивость на имена очевидна для домашних;
(г) пациент не запоминает то, что только что прочел;
(д) не запоминает имена людей, с которыми знакомится;
(е) куда-то положил и не смог найти важный предмет;
(ж) при нейропсихологическом тестировании может отмечаться нарушение серийного счета. Объективизировать когнитивные расстройства можно лишь с помощью тщательного исследования высших мозговых функций. Нарушения могут сказываться на работе и в быту. Больной начинает отрицать имеющиеся у него нарушения. Часто легкая или умеренная тревожность.

4 – умеренные нарушения памяти: очевидная симптоматика. Основные проявления:
(а) пациент недостаточно осведомлен о происходящих вокруг событиях;
(б) нарушена память о некоторых событиях жизни;
(в) нарушен серийный счет;
(г) нарушена способность находить дорогу, осуществлять финансовые операции и.т.д.
Обычно нет нарушений:
(а) ориентировки во времени и в собственной личности;
(б) узнавания близких знакомых;
(в) способности находить хорошо знакомую дорогу.
Неспособность выполнения сложных заданий. Отрицание дефекта становится основным механизмом психологической защиты. Отмечается уплощение аффекта и избегание проблемных ситуаций.

5 – умеренно тяжелые нарушения памяти: утрата независимости. Невозможность припомнить важные жизненные обстоятельства, например, домашний адрес или телефон, имена членов семьи (например, внуков), название учебного заведения, которое заканчивал.
Обычно дезориентация во времени или в месте. Трудности серийного счета (от 40 по 4 или от 20 по 2).
В то же время, основная информация о себе и окружающих сохранна. Пациенты никогда не забывают собственное имя, имя супруга и детей. Не требуется посторонней помощи при еде и естественных отправлениях, хотя могут быть трудности при одевании.

6 – тяжелые нарушения памяти: не всегда возможно припоминание имени супруга или другого лица, от которого имеется полная зависимость в повседневной жизни. Амнезия на большинство событий жизни. Дезориентация во времени. Трудности счета от 10 до 1, иногда также от 1 до 10. Большую часть времени нуждается в посторонней помощи, хотя иногда сохраняется способность находить хорошо знакомую дорогу. Часто нарушается цикл «сон-бодрствование». Почти всегда сохранно припоминание собственного имени. Обычно сохранно узнавание знакомых людей.
Изменяется личность и эмоциональное состояние. Могут быть:
а) бред и галлюцинации, например, идеи о том, что супруга подменили, разговор с воображаемыми лицами или с собственным отражением в зеркале;
б) навязчивости;
в) тревожность, психомоторное возбуждение, агрессия;
г) когнитивная абулия – отсутствие целенаправленной деятельности в результате утраты способности к ней.
7. Очень тяжелые нарушения: обычно отсутствует речь. Недержание мочи, необходима помощь при приеме пищи. Утрачиваются основные психомоторные навыки, в том числе навык ходьбы. Мозг больше не способен руководить телом.
Отмечаются неврологические симптомы декортикации.

Приложение Г18. Шкала оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни Лоутона

Оригинальное название: The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL)

Источник: Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist 1969; 9(3): с. 179 – 186.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка выраженности нарушений функционального статуса пациента при выполнении повседневных дел (активность в быту)

Шаблон:

Телефонные звонки	1	Пользуется телефоном по собственной инициативе, набирает номера
	1	Набирает несколько известных номеров
	1	Отвечает на телефонные звонки, но сам номера не набирает
	0	Не пользуется телефоном вообще
Покупки	1	Совершает самостоятельно все необходимые покупки
	0	Совершает самостоятельно небольшие покупки
	0	Требуется сопровождение при любом посещении магазина
	0	Полностью не в состоянии делать покупки
Приготовление пищи	1	Планирует, готовит и подает необходимую пищу самостоятельно
	0	Готовит необходимую пищу, если ингредиенты были предоставлены
	0	Подогревает и подает пищу или готовит пищу, но не соблюдает необходимую диету
	0	Нуждается, чтобы кто-то приготовил и подал пищу
Ведение	1	Поддерживает дом в одиночку за исключением редкой помощи при необходимости выполнения

домашнего быта		тяжелой работы
	1	Выполняет простые повседневные дела, такие как мытье посуды или заправка кровати Выполняет простые повседневные дела, но не в состоянии поддерживать необходимый уровень чистоты в доме Нужна помощь при выполнении всех домашних дел Не участвует ни в каких хозяйственных делах
	1	
	1	
	0	
Стирка	1	Самостоятельно стирает все необходимые вещи Стирает мелкие вещи, такие как носки, чулки Вся стирка должна осуществляться кем-то другим
	1	
	0	
Пользование транспортом	1	Самостоятельно пользуется общественным транспортом или водит машину Организует собственную поездку на такси, но не пользуется общественным транспортом Пользуется общественным транспортом если кто-то при этом помогает или сопровождает Перемещается на такси или машине в сопровождении другого лица Не перемещается
	1	
	1	
	0	
	0	
Прием лекарств	1	Самостоятельно принимает необходимые лекарства в правильных дозировках и в правильное время Принимает лекарство, если оно было кем-то приготовлено для приема в необходимой дозе Не способен самостоятельно принимать лекарства
	0	
	0	
Финансовые операции	1	Самостоятельно контролирует финансовые вопросы (бюджет, оплата за жилье, посещение банка), контролирует доходы Занимается ежедневными покупками, но нуждается в помощи с банковскими операциями и при осуществлении крупных покупок Не способен самостоятельно распоряжаться деньгами
	1	
	0	

Интерпретация результатов:
Общий результат может варьировать от 0 баллов (зависимость от посторонней помощи, значительная потребность в посторонней помощи в обыденной жизни) до 8 баллов (независимость пациента от посторонней помощи).

Приложение Г19. Индекс активности в повседневной жизни (индекс Бартел)

Оригинальное название: Barthel Activities of daily living Index

Источник: Mahoney F., Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. Maryland State Medical Journal. 1965; 14: с. 56 – 61.

Тип: индекс

Назначение: оценка повседневной бытовой активности пациента

Шаблон:

Прием пищи	10 - не нуждаюсь в помощи, способен самостоятельно пользоваться всеми необходимыми столовыми приборами; 5 - частично нуждаюсь в помощи, например, при разрезании пищи; 0 - полностью зависим от окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью)
Личная гигиена	5 - не нуждаюсь в помощи (умывание, чистка зубов, бритье) 0 - нуждаюсь в помощи
Одевание	10 - не нуждаюсь в посторонней помощи; 5 - частично нуждаюсь в помощи, например, при одевании обуви, застегивании пуговиц; 0 - полностью нуждаюсь в посторонней помощи
Прием ванны	5 - принимаю ванну без посторонней помощи; 0 - нуждаюсь в посторонней помощи
Контроль мочеиспускания	10 - контроль над мочеиспусканием 5 – случайные инциденты недержания мочи 0 – недержание мочи или катетеризация
Контроль дефекации	10 - контроль над дефекацией; 5 – случайные инциденты 0 – недержание кала (или необходимость постановки клизм)
Посещение туалета	10 - не нуждаюсь в помощи; 5 - частично нуждаюсь в помощи (удержание равновесия, использование туалетной бумаги, снятие и надевание брюк и т.д.); 0 - нуждаюсь в использовании судна, утки
Вставание с постели (перемещение с кровати на стул и обратно)	15 - не нуждаюсь в помощи; 10 - нуждаюсь в наблюдении или минимальной поддержке; 5 - могу сесть в постели, но чтобы встать, нужна физическая поддержка 1 или 2-х людей 0 - не способен встать с постели даже с посторонней помощью, не удерживает баланс в положении сидя
Передвижение (на ровной поверхности)	15 - могу без посторонней помощи передвигаться на расстояние более 50 метров; 10 - могу передвигаться с посторонней помощью (вербальной или физической) на расстояние более 50 метров; 5 - могу передвигаться с помощью инвалидной коляски на расстояние более 50 метров; 0 - не способен к передвижению или передвигается на расстояние менее 50 метров;
Подъем по лестнице	10 - не нуждаюсь в помощи; 5 - нуждаюсь в наблюдении или поддержке; 0 - не способен подниматься по лестнице даже с поддержкой

Общий балл:_____/100

Интерпретация результатов:
0 – 20 баллов: полная зависимость
25 – 60 баллов: выраженная зависимость
65 – 90 баллов: умеренная зависимость
95 баллов: легкая зависимость
100 баллов: полная независимость

Пояснения:
При заполнении анкеты индекса Бартел необходимо придерживаться следующих правил:
• Индекс отражает реальные действия пациента, а не предполагаемые
• Необходимость присмотра означает, что пациент не относится к категории тех, кто не нуждается в помощи (пациент не независим)
• Уровень функционирования определяется наиболее оптимальным для конкретной ситуации путем расспроса пациента, его родственников, однако важны непосредственные наблюдения и здравый смысл. Прямое тестирование не требуется.
• Обычно оценивается функционирование пациента в период предшествующих 24- 48 часов.
• Средние категории означают, что пациент осуществляет более 50% необходимых для выполнения той или иной функции усилий.
• Категория «независим» допускает использование вспомогательных средств.

Приложение Г20. Опросник информантов о когнитивном снижении у пожилых

Оригинальное название: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)

Источник: Jorm A.F., Jacomb P.A. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): Socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. Psychological Medicine. 1989; 19: с. 1015 – 1022.

Тип: вопросник

Назначение: Диагностика когнитивных нарушений по сведениям, получаемым от лица, близко знакомого с пациентом

Содержание: Лицу, близко знакому с пациентом, предлагается следующая инструкция:
Перед Вами анкета, состоящая из 26 вопросов, в которой приводятся примеры различных ситуаций. Такие функции как память, внимание, способность к восприятию постоянно меняются. Изменения, как правило, происходят постепенно, и могут быть крайне незначительны и незаметны для посторонних. Однако, при частом общении родственники или знакомые, внимательно оценивая ту или иную ситуацию, могут заметить как ухудшение, так и улучшение этих функций. Пожалуйста, постарайтесь вспомнить, не было ли каких-либо изменений в состоянии Вашего родственника за последние 10 лет до настоящего заболевания.
1. Сразу узнает лица близких и знакомых
2. Быстро вспоминает имена близких и друзей
3. Хорошо помнит события, связанные с семьей и знакомыми, например, род занятий, дни рождения, адреса
4. Помнит события, которые недавно произошли
5. Может вспомнить разговор несколько дней спустя
6. Забывает, что хотел сказать во время разговора
7. Быстро вспоминает свой адрес и номер телефона
8. Помнит, какой месяц и число
9. Помнит, где обычно хранит вещи
10. Может вспомнить, куда положил вещи
11. Приспосабливается к изменениям в повседневной жизни
12. Знает, как обращаться с бытовыми приборами
13. Может понять, как обращаться с новыми бытовыми устройствами
14. Может понять и запомнить новые факты
15. Помнит события, которые произошли в молодости
16. Помнит то, что учил 30-40 лет назад
17. Может понять значения незнакомых слов
18. Понимает статьи в газетах и журналах
19. Может проследить ход событий в кино, оценить сюжет книги
20. Может написать дружеское или деловое письмо
21. Помнит важнейшие исторические события
22. Может самостоятельно принимать решения в повседневных вопросах
23. Рационально использует деньги для покупок
24. Справляется с финансовыми задачами (например, рассчитать сдачу в магазине, получить пенсию)
25. Справляется с повседневными расчетами: сколько продуктов купить, когда последний раз приходили знакомые и пр.
26. Понимает, что происходит и может адекватно оценить обстановку
На каждый из вышеперечисленных вопросов выберите один из ответов:
Значительно лучше (1 балл)
Незначительно лучше (2 балла)
Так же как всегда (3 балла)
Незначительно хуже (4 балла)
Заметно хуже (5 баллов)

Интерпретация результатов: Каждый вопрос информанта оценивается в баллах от одного до пяти, поэтому общая сумма баллов может варьировать от 26 до 130.
Результаты анкеты оцениваются следующим образом:
78 баллов и менее – отсутствие когнитивных нарушений
79 – 103 баллов – умеренные когнитивные нарушения
104 балла и более – когнитивные нарушения достигающие степени деменции.

Пояснения: Согласно требованиям, предъявляемым к заполнению анкеты, информант, отвечающий на вопросы анкеты, должен знать больного 10 лет или более, при этом общаясь с ним не реже одного раза в неделю.

Приложение Г21. Опросник функциональной активности

Оригинальное название: Functional Activities Questionnaire (FAQ)

Источник: Pfeffer R.I., Kurosaki T.T., Harrah C.H. Jr., et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. Journal of Gerontology. 1982; 37(3): с. 323 – 329.

Тип: вопросник

Назначение: оценка функционального статуса пациента

Шаблон:

Пункт	Вопрос	Оценка
1	Ведет ли самостоятельно финансовые дела, контролирует поступление денег и расходы?	
2	Способен ли самостоятельно заполнять необходимые документы?	
3	Способен ли самостоятельно покупать в магазине продукты, одежду, товары, необходимые для дома?	
4	Принимает ли время от времени участие в семейных развлечениях, занимается ли своим хобби?	
5	Способен ли самостоятельно нагреть воду, заварить чай или кофе?	
6	Готовит ли себе еду в полном объеме?	
7	Запоминает ли текущие события?	
8	Способен ли смотреть телепередачи, читать книги, понимать и обсуждать их содержание?	

9	Помнит ли семейные даты, праздники, время приема лекарственных средств?	
10	Способен ли самостоятельно перемещаться, ездить на общественном транспорте?	
	Сумма баллов	

Интерпретация: каждый пункт оценивается по 4-х балльной шкале:
Не способен выполнить – 3 балла
Нуждается в помощи при выполнении – 2 балла
Способен выполнить самостоятельно, но с затруднениями – 1 балл
Способность не нарушена – 0 баллов
Максимальная оценка – 30 баллов
Оценка 9 баллов и более говорит о наличии нарушений функционального статуса

Приложение Г22. Опросник для скрининга деменции AD8

Оригинальное название: Ascertain Dementia 8-item Informant Questionnaire (AD8)

Источник: Galvin J.E. et al. The AD8, a brief informant interview to detect dementia. Neurology 2005; 65: с. 559 – 564.

Тип: вопросник

Назначение: скрининговая оценка наличия у пациента когнитивного расстройства

Шаблон:

Для всех ответов допускается самоисправление, которое не засчитывается в качестве ошибки.
Вопросы даются респонденту на бумаге для самостоятельного заполнения либо могут быть зачитаны респонденту вслух — лично или по телефону. Желательно задавать вопросы AD8 информанту, если он доступен. Если нет, вопросы AD8 можно задавать пациенту.
В беседе с информантом попросите его оценить наблюдаемые изменения у пациента.
В беседе с пациентом попросите его оценить изменение своих возможностей по каждому пункту без выяснения причин.
При чтении вопросов вслух важно, чтобы врач прочитал фразу точно так, как она написана, и подчеркнул, что речь идет об изменениях, связанных с когнитивными (а не с физическими) проблемами. Между отдельными пунктами следует делать секундную паузу.
Временные рамки, в которых оцениваются изменения, не ограничены.
Итоговая оценка определяется как сумма пунктов, для которых был получен ответ «Да, есть изменения».

Интерпретация:
Одного лишь скринингового теста недостаточно для выявления когнитивных расстройств. Однако опросник AD8 достаточно чувствителен к изменениям в когнитивной сфере, связанными со многими распространенными заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, болезнь диффузных телец Леви и лобно-височную деменцию.
Оценки в диапазоне, соответствующем наличию нарушений (см. ниже), указывают на необходимость дальнейшего обследования. Оценки в пределах нормы указывают, что деменция маловероятна, но нельзя исключать очень раннюю стадию заболевания. Более детальное обследование может быть оправдано в тех случаях, когда имеются другие объективные признаки расстройств.
Основываясь на результатах клинического обследования 995 человек, включенных в выборки для разработки и валидизации опросника, были предложены следующие пороговые значения:
• 0–1: нормальный когнитивный статус;
• 2 или выше: возможно наличие когнитивных расстройств.
Чувствительность опросника AD8 для выявления когнитивных расстройств составляет
> 84%, а специфичность > 80% (прогностическая ценность положительного результата > 85%; прогностическая ценность отрицательного результата > 70%.

Приложение Г23. Нейропсихиатрический опросник

Оригинальное название: The Neuropsychiatric Inventory (NPI)

Источник: Cummings J.L., Mega M., Gray K. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994; 44(12): с. 2308 – 2314.

Тип: опросник

Назначение: оценка выраженности некогнитивных нервно-психических расстройств у пациентов с деменцией.

Опросник NPI, шаблон, стр.1

	Разделы	НП	Нет	Частота (Ч)	Выражен ность (В)	Ч Х В	Дистресс	
	Нейропсихиатрические симптомы	**X**	0	1234	123		12345	
	Бредовые идеи	**X**	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5	
	Галлюцинации	**X**	0	1234	123		1 2 3 4 5	
	Возбуждение	**X**	0	1234	123		1 2 3 4 5	
	Депрессия / дисфория	**X**	0	1234	123		1 2 3 4 5	
	Тревога	**X**	0	1234	123		12345	
	Эйфория/гипертермия	**X**	0	1234	123		1 2 3 4 5	
	Апатия/индифферентность	**X**	0	1234	123		1 2 3 4 5	
	Расторможенность	**X**	0	1234	123		12345	
	Раздражительность/эмоциональная лабильность	**X**	0	1 2 3 4	1 2 3		1 2 3 4 5	
	Аномальная двигательная активность	**X**	0	1 2 3 4	123		1 2 3 4 5	
			Итоговый балл NPI				**(0-144)**	
	Нейровегетативные изменения						1 2 3 4 5	
	Нарушение сна и поведения ночью	**X**	0	1234	123		1 2 3 4 5	
	Изменения аппетита и пищевого поведения	**X**	0	1234	123		12345	
Диагноз:								
MMSE (балл):								
Возраст:								

Пол:
Продолжительность заболевания:
Образование:
Лечение:

А. Бредовые идеи (НП)

Есть ли у больного убеждения, которые, насколько Вы знаете, не соответствуют реальности? Может быть, например, он говорит, что кто-то пытается навредить ему, или у него что-то пытаются украсть? Говорил ли он когда-нибудь, что члены его семьи - не те, за кого они себя выдают, или что они не должны жить у него дома? Я спрашиваю не о простой мнительности; меня интересует, есть ли у больного убежденность в том, что все это происходит.

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Считает ли больной, что он в опасности, что кто-то хочет причинить ему вред? _____
2. Считает ли больной, что у него постоянно что-нибудь крадут? _____
3. Считает ли больной, что у его супруги/ ее супруга есть любовник/любовница?_____
4. Считает ли больной, что в доме живут непрошеные гости? _____
5. Считает ли больной, что его супруга/ ее супруг или другие люди на самом деле не те, за кого они себя выдают?_____
6. Считает ли больной, что его дом - это не его дом?_____
7. Считает ли больной, что члены его семьи хотят бросить его? _____
8. Считает ли больной, что известные люди, появляющиеся на телевизионном экране или в журналах, находятся у него дома? [Пытается ли он говорить и общаться с ними?] _____
9. Есть ли у больного еще какие-нибудь необычные идеи, которые я не упомянул/а? _____

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность бредовых идей.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю
2. Периодически — примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Легкая - бредовые идеи присутствуют, но представляются безвредными и не причиняют больному значительного беспокойства,
2. Умеренная - бредовые идеи причиняют беспокойство и обуславливают неадекватное поведение больного.
3. Сильная - бредовые идеи причиняют огромный вред и являются основной причиной неадекватного поведения больного. [Если больной периодически принимает по назначению препараты, это указывает на то, что бредовые идеи проявляются в тяжелой форме].

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

1. дистресса нет
2. минимальный
3. легкий
4. умеренный

5. умеренно тяжелый
6. очень или крайне тяжелый

Б.
Галлюцинации
(НП)

Есть ли у больного галлюцинации, есть ли у него видения, слышит ли он несуществующие голоса? Кажется ли Вам, что он видит, слышит или чувствует что-то, чего нет на самом деле? Я имею в виду не ошибочные убеждения больного, например, что человек, который умер, все еще жив; меня интересует, есть ли у пациента аномальные слуховые или зрительные ощущения?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Рассказывает ли больной о том, что слышит голоса, или ведет себя так, будто слышит
2. Разговаривает ли больной с людьми, которых на самом деле нет рядом?
3. Рассказывает ли больной о том, что он видит то, чего не видят другие, или ведет себя так, будто видит то, чего не видят другие (людей, животных, свет ит.д.)?
4. Говорит ли больной, что чувствует запахи, которых не чувствуют другие?
5. Рассказывает ли больной о том, что он чувствует прикосновения, или показывает каким-либо иным образом, что он чувствует, будто по нему что-то ползает или его трогают?
6. Рассказывает ли больной о том, что он чувствует какой-то вкус без каких-либо на то причин?
7. Рассказывает ли больной о том, что у него возникают какие-либо другие необычные сенсорные ощущения?

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность галлюцинаций.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю
2. Периодически — примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Легкая- галлюцинации присутствуют, но представляются безвредными и не причиняют больному значительного беспокойства.
2. Умеренная - галлюцинации причиняют беспокойство и обуславливают неадекватное поведение больного
3. Сильная - галлюцинации обуславливают крайне неадекватное поведение больного и являются основной причиной нарушения поведения. Для контроля над этими нарушениями периодически может требоваться прием препаратов по назначению.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

0. дистресса нет
1. минимальный
2. легкий
3. умеренный
4. умеренно тяжелый
5. очень или крайне тяжелый

В. Возбуждение/ агрессия (НП)

Бывают ли у больного периоды, когда он отказывается идти навстречу в общении или не позволяет помогать ему? С ним трудно ладить?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Сердится ли больной на тех, кто пытается ему помочь, сопротивляется ли больной таким действиям, как мытье или переодевание?_____
2. Упрямится ли больной, настаивает ли больной на том, чтобы было так, как он хочет?_____
3. Больной не идет навстречу в общении, противится помощи других людей?_____
4. Есть ли у больного какие-либо другие особенности поведения, из-за которых с ним трудно ладить?_
5. Кричит и ругается ли больной со злобой?_____
6. Хлопает ли больной дверьми, пинает мебель, бросается вещами?_____
7. Пытается ли больной причинить боль окружающим или ударить кого-нибудь?_____
8. Есть ли у больного другие симптомы агрессивности или возбуждения?_____

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность возбуждения.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто — несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто — ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Легкая - поведение деструктивное, но с ним можно справиться: симптом можно корригировать, больного можно успокоить
2. Умеренная - симптомы деструктивные, и их трудно корригировать или контролировать.
3. Сильная - возбуждение в высшей степени обуславливает деструктивное поведение больного и является основной причиной проблем, может возникнуть угроза причинения вреда самому себе. Часто требуется применение медикаментов.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

1. дистресса нет
2. минимальный
3. легкий
4. умеренный
5. умеренно тяжелый
6. очень или крайне тяжелый

Г. Депрессия/ Дисфория (НП)

Выглядит ли больной грустным или подавленным? Говорит ли он, что находится в состоянии грусти или депрессии?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Бывают ли у больного приступы безудержного плача или рыданий, которые указывают на то, что больному грустно?
2. Говорит ли больной, что ему грустно, или что он чувствует себя подавленно, или, может быть, он ведет себя так, будто он грустит или чувствует себя подавленно?_____
3. Унижает ли больной себя или говорит, что чувствует себя неудачником?
4. Говорит ли больной, что он плохой человек или заслуживает наказания?
5. Выглядит ли больной так, будто не верит в свои силы, говорит ли, что у него нет будущего?
6. Говорит ли больной, что он - бремя для семьи, или что семье без него было бы лучше?
7. Выражает ли больной желание умереть, говорит ли о самоубийстве?
8. Проявляет ли больной другие признаки депрессии или грусти?

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность депрессии.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Легкая - депрессия беспокоит, но обычно поддается корригированию, больного можно приободрить.
2. Умеренная - депрессия беспокоит; больной спонтанно говорит о симптомах депрессии, и их трудно смягчить.
3. Сильная - депрессия очень беспокоит и является основной причиной страданий для пациента.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

1. дистресса нет
2. минимальный
3. легкий
4. умеренный
5. умеренно тяжелый
6. очень или крайне тяжелый

Опросник NPI, шаблон, стр.6

Д. Тревога (НП)

Бывает ли больной чрезмерно нервным, обеспокоенным или напуганным без видимых причин? Выглядит ли он чрезмерно напряженным или беспокойным? Боится ли больной остаться без Вас?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Говорит ли больной, что обеспокоен планируемыми событиями?
2. Бывают ли у больного приступы, когда он дрожит, не может расслабиться или чересчур напряжен?
3. Бывают ли у больного периоды [или он жалуется], когда у него затруднено дыхание, наблюдается одышка или он вздыхает без какой-либо другой видимой причины, кроме нервозности?_____
4. Жалуется ли больной на нервную дрожь, учащенное или усиленное сердцебиение, вызванное нервозным состоянием? [Симптомы не объясняются плохим состоянием здоровья]_____

5. Избегает ли больной определенных мест или ситуаций, которые вызывают более нервное состояние, такие как езда на машине, встреча с друзьями или нахождение в толпе?
6. Нервничает или расстраивается ли больной, когда расстается с Вами [или с тем, кто за ним ухаживает]? [Держится ли больной за Вас, чтобы Вы от него не отходили?]
7. Проявляет ли больной другие признаки тревоги?

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность тревоги.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Легкая - тревога причиняет беспокойство, но обычно больного удается отвлечь от тревожных мыслей и успокоить.
2. Умеренная - симптом тревоги оказывает сильный дистресс, больной сам говорит о своей тревоге,и его трудно успокоить.
3. Сильная - тревога оказывает сильный дистресс и является основной причиной страданий больного.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

0. дистресса нет
1. минимальный
2. легкий
3. умеренный
4. умеренно тяжелый
5. очень или крайне тяжелый

Опросник NPI, шаблон, стр.7

Ж. Апатия/ индифферентность
(НП)

Пропал ли интерес у больного к окружающему миру? Пропал ли у него интерес к тому, чтобы что-то делать или, может быть, у него не хватает мотивации, чтобы начать делать что-то новое? Труднее ли вовлечь его в разговор или приобщить к ежедневной домашней работе? Склонен ли он к апатии, отсутствует ли у него заинтересованность в окружающем?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Кажется ли, что больной реже проявляет инициативу в выполнении каких-либо действий и менее активен, чем обычно?
2. Складывается ли впечатление, что больной не склонен начинать разговор?
3. Складывается ли у Вас впечатление, что больной не так привязан к своим близким, как раньше, что он менее эмоционален, чем обычно?
4. Можно ли сказать, что больной меньше занимается повседневными домашними делами?
5. Складывается ли у Вас впечатление, что больной меньше интересуется делами и планами окружающих?
6. Утратил ли больной интерес к друзьям и членам своей семьи?
7. Складывается ли у Вас впечатление, что больной проявляет меньше энтузиазма по отношению к тому, что его обычно интересовало?
8. Проявляет ли больной еще как-нибудь отсутствие заинтересованности в чем-либо новом?

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность апатии/ индифферентности.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Легкая - апатия заметна, но практически не мешает в повседневной жизни; поведение больного мало отличается от обычного, больной реагирует на предложения чем-нибудь заняться.
2. Умеренная - апатия очевидно выражена; ее можно преодолеть уговорами или поощрением, больной спонтанно реагирует только на яркие события, такие как визиты близких и членов семьи.
3. Сильная - апатия очень явно выражена, и больной, как правило, не реагирует на внешнюю мотивацию и происходящее.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

0. дистресса нет
1. минимальный
2. легкий
3. умеренный
4. умеренно тяжелый
5. очень или крайне тяжелый

Опросник NPI, шаблон, стр.8

Е. Гипертимия (приподнятое настроение)/Эйфория
(НП)

Кажется ли больной слишком веселым или слишком счастливым без видимых на то причин? Я не имею в виду обычное чувство радости от встреч с друзьями, получения подарков или от проведения времени с членами семьи. Я спрашиваю о том, находится ли больной постоянно в аномально хорошем настроении, находит ли смешным то, что другие смешным не считают.

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Кажется ли, что больной чувствует себя слишком хорошо или слишком счастливым по

сравнению с его обычным состоянием?

2. Кажется ли больному смешным, и смеется ли он над тем, что другим смешным не кажется?

3. Складывается ли впечатление, что у больного ребяческое чувство юмора, что у него есть склонность хихикать или неуместно смеяться (например, когда с другими происходит что-нибудь неприятное)?

4. Рассказывает ли больной анекдоты или отпускает замечания, которые сам больной считает смешными, но в которых мало смешного с точки зрения других?

5. Склонен ли он по-детски играть или шалить, например, щипаться или дурачиться просто так, чтобы позабавиться?_____

6. Склонен ли больной важничать или говорить, что он способен сделать гораздо больше, чем на самом деле, или что он богаче, чем на самом деле?_____

7. Проявляет ли больной какие-либо другие признаки того, что он слишком хорошо себя чувствует, или что он чрезмерно счастлив?

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность приподнятого настроения/ эйфории.

Частота:

1. Эпизодически — реже одного раза в неделю
2. Периодически — примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто — ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Легкая - явно приподнятое настроение, которое заметнородственникам и друзьям, но больной не ведет себя неадекватно.
2. Умеренная - явно выражено аномально приподнятое настроение..
3. Сильная - аномально приподнятое настроение выражено в высшей степени; больной пребывает в состоянии эйфории, ему почти все кажется смешным.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

0. дистресса нет
1. минимальный
2. легкий
3. умеренный
4. умеренно тяжелый
5. очень или крайне тяжелый

Опросник NPI, шаблон, стр.9

И. Раздражительность/эмоциональная лабильность
(НП)

Легко ли больной раздражается и выходит из себя? Легко ли он поддается переменам настроения? Проявляет ли больной чрезмерное нетерпение? Я спрашиваю не о тех ситуациях, когда человек расстраивается из-за потери памяти или неспособности делать обычные вещи; мне интересно узнать, наблюдается ли у больного аномальная раздражительность, нетерпимость или резкие перемены настроения, обычно характерные для него?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Можно ли сказать, что у больного тяжелый характер, что он «срывается» по пустякам?

2. Наблюдаются ли у больного резкие перемены настроения, когда он только что был благодушно настроен, а через минуту уже рассержен?

3. Бывают ли у пациента внезапные вспышки гнева?
4. Проявляет ли пациент нетерпение, например, может быть, он не выносит, когда что-нибудь откладывают, или ему трудно дождаться того, что запланировано?

5. Наблюдаются ли у больного признаки плохого настроения или раздражительности?

6. Можно ли сказать, что больной склонен к спорам и с ним трудно ладить?

7. Наблюдаются ли у больного какие-либо еще признаки раздражительности?

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность раздражимости/ эмоциональной лабильности.

Частота:

1. Эпизодически — реже одного раза в неделю
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

-

Выраженность:

1. Легкая - раздражительность или лабильность заметны, но поддаются корригированию, и больного можно переубедить.
2. Умеренная - раздражительность и лабильность явно выражены, и Вам трудно с ними справиться.
3. Сильная - раздражительность и лабильность явно выражены, не поддаются корригированию и являются серьезной причиной дистресса.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

0. дистресса нет
1. минимальный
2. легкий
3. умеренный
4. умереннотяжелый
5. очень или крайне тяжелый

Опросник NPI, шаблон, стр.10

3. Расторможенность (НП)

Создается ли у Вас впечатление, что больной действует импульсивно, не раздумывая? Говорит ли он что-то, или делает что-нибудь такое, что не принято говорить или делать на людях? Совершает ли он поступки, из-за которых неловко Вам или окружающим?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Создается ли у Вас впечатление, что больной действует импульсивно, не раздумывая о последствиях?
2. Говорит ли больной с незнакомыми людьми так, как будто он их знает?
3. Говорит ли больной окружающим что-то нетактичное или обидное?
4. Говорит ли больной грубости или скабрезности, которые обычно не говорил?
5. Говорит ли больной открыто, при посторонних, о проблемах личного или интимного плана, которые обычно не обсуждаются на людях?
6. Позволяет ли больной себе вольности, трогает ли других, пристает с объятиями так, как раньше не делал?
7. Есть ли еще какие-нибудь признаки того, что больной не в состоянии контролировать свое поведение.

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность расторможенности.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. 3.Часто-несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Легкая - расторможенность заметна но, как правило, поддается корригированию и контролю.
2. Умеренная - расторможенность очевидна, и лицу, осуществляющему уход за пациентом, трудно с ней справиться.
3. Сильная - расторможенность, как правило, не поддается никакому корригированию; своей расторможенностью больной ставит окружающих в неловкое положение; она крайне неприятна для окружающих.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

1. дистресса нет
2. минимальный
3. легкий
4. умеренный
5. умеренно тяжелый
6. очень или крайне тяжелый

Опросник NPI, шаблон, стр.11

К. Аномальная двигательная активность (НП)

Ходит ли больной из угла в угол, делает ли снова и снова одно и то же, например, может быть, он постоянно открывает дверцы шкафов, выдвигает ящики стола, постоянно теребит что-нибудь в руках, крутит в руках веревки или нитки?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Ходит ли больной бесцельно по дому?
2. Заглядывает ли больной постоянно в шкафы и ящики столов, не роется ли в них, не достает ли оттуда вещи?
3. Не снимает ли больной постоянно с себя одежду, затем снова надевая ее?
4. Есть ли какие-то действия, которые больной повторяет снова и снова, какие-нибудь странные привычки?
5. Выполняет ли больной повторяющиеся действия, например, расстегивает и застегивает пуговицы, наматывает веревку и т.п.?
6. Суетится ли больной, сложно ли ему спокойно сидеть, дергает ли он ногами, постукивает ли все время пальцами?
7. Есть ли еще какие-либо действия, которые больной повторяет снова и снова?

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность аномальной двигательной активности.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю
2. Периодически - примерно раз в неделю.

3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Слабая - аномальная двигательная активность заметна, но практически не мешает в повседневной жизни.
2. Умеренная - аномальная двигательная активность явно выражена, но Вы можете с ней справиться.
3. Сильная - аномальная двигательная активность явно выражена, обычно не поддается никакому воздействию и является серьезной причиной дистресса.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

1. дистресса нет
2. минимальный
3. легкий
4. умеренный
5. умеренно тяжелый
6. очень или крайне тяжелый

Л. Сон

(НП)

Есть ли у больного проблемы со сном (не считая тех случаев, когда он просыпается один. или два раза за ночь, только чтобы сходить в туалет, и затем ложится и тут же засыпает опять)? Бывает ли так, что он не спит по ночам, бродит по дому, одевается, не дает Вам спать?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Трудно ли больному заснуть?

2. Встает ли больной по ночам (не считая тех случаев, когда он просыпается один или два раза за ночь, только чтобы сходить в туалет, и затем ложится и тут же засыпает опять)?

3. Бродит ли больной ночью по дому, занимается делами, неподходящими для ночного времени?

4. Будит ли Вас больной по ночам?

5. Бывает ли так, что больной просыпается ночью, одевается, собирается куда-то идти, полагая, что уже утро и пора приниматься за повседневные дела?

6. Просыпается ли больной слишком рано (раньше, чем он обычно просыпался)?
7. Спит ли больной днем слишком долго?
8. Делает ли больной еще что-нибудь необычное по ночам, что Вас беспокоит, и чего мы с Вами не упомянули?

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность аномального ночного поведения.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.

4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Легкая - аномальное ночное поведение наблюдается, но это не причиняет особого вреда.
2. Умеренная - аномальное ночное поведение наблюдается, и это беспокоит больного и не дает спать лицу, осуществляющему уход за пациентом; больной страдает одновременно несколькими расстройствами ночного поведения.
3. .Сильная - аномальное ночное поведение наблюдается, больной страдает одновременно несколькими расстройствами ночного поведения, больной находится ночью в состоянии сильного дистресса, и Ваш сон очень нарушен.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

1. дистресса нет
2. минимальный
3. легкий
4. умеренный
5. умеренно тяжелый
6. очень или крайне тяжелый

Опросник NPI, шаблон, стр.13

М. Нарушение аппетита и пищевого поведения. (НП)

Изменились ли у больного аппетит, вес, пищевые привычки (считается НП если больной недееспособен и его приходится кормить)? Изменились ли его вкусы в еде?

НЕТ (Если нет, переходите к следующему контрольному вопросу)

ДА (Если да, задайте следующие дополнительные вопросы).

1. Пропал ли у больного аппетит?
2. Повысился ли у больного аппетит?
3. Потерял ли больной в весе?
4. Прибавил ли больной в весе?
5. Изменилось ли поведение больного во время еды, не берет ли он слишком много еды в рот зараз?
6. Изменились ли у больного предпочтения в еде, например, может быть, он начал есть очень много конфет или какие-нибудь другие определенные продукты?
7. Появились ли у него какие-нибудь нарушения приема пищи, например, может быть, он ест все время одно и то же или ест какие-нибудь блюда в одном и том же порядке?
8. Есть ли еще какие-нибудь изменения аппетита или пищевых привычек, которые мы не упомянули?

Если на контрольный вопрос получен утвердительный ответ, определите частоту появления и выраженность нарушения аппетита и пищевого поведения.

Частота:

1. Эпизодически - реже одного раза в неделю
2. Периодически - примерно раз в неделю.
3. Часто - несколько раз в неделю, но не каждый день.
4. Очень часто - ежедневно или чаще.

Выраженность:

1. Легкая - изменения аппетита или пищевого поведения наблюдаются, но они не привели к изменению веса и не причиняют беспокойства.
2. Умеренная - изменения аппетита или пищевого поведения наблюдаются и являются причиной незначительных колебаний в весе.
3. Сильная - наблюдаются явные изменения аппетита или пищевого поведения, они являются причиной колебания веса, смущают или причиняют иные беспокойства пациенту.

Дистресс: Насколько сильный дистресс вызывает у Вас этот симптом?

1. дистресса нет
2. минимальный
3. легкий
4. умеренный
5. умеренно тяжелый
6. очень или крайне тяжелый

Интерпретация результатов: подсчет итогового балла осуществляется путем суммирования результатов по отдельным подшкалам, для которых тяжесть значимость расстройства определяется путем умножения частоты возникновения нежелательных симптомов на их выраженность.

Приложение Г24. Гериатрическая шкала депрессии

Оригинальное название: Geriatric Depression Scale, GDS-15

Источник: Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L., et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. Journal of Psychiatric Research. 1983; 17: с. 37 – 49.

Тип: шкала оценки

Назначение: диагностика депрессии у лиц пожилого возраста

Шаблон:

1	В целом, удовлетворены ли Вы своей жизнью?		НЕТ
2	Вы забросили большую часть своих занятий и интересов?	ДА	
3	Вы чувствуете, что Ваша жизнь пуста?	ДА	
4	Вам часто становится скучно?	ДА	
5	У вас хорошее настроение большую часть времени?		НЕТ
6	Вы опасаетесь, что с Вами случится что-то плохое?	ДА	
7	Вы чувствуете себя счастливым большую часть времени?		НЕТ
8	Вы чувствуете себя беспомощным?	ДА	
9	Вы предпочитаете остаться дома, нежели выйти на улицу и заняться чем-нибудь новым?	ДА	
10	Считаете ли Вы, что Ваша память хуже, чем у других?	ДА	
11	Считаете ли Вы, что жить - это прекрасно?		НЕТ
12	Чувствуете ли Вы себя сейчас бесполезным?	ДА	
13	Чувствуете ли Вы себя полным энергией и жизненной силой?		НЕТ
14	Ощущаете ли вы безнадежность той ситуации, в которой находитесь в настоящее время?	ДА	
15	Считаете ли Вы, что окружающие Вас люди живут более полноценной жизнью в сравнении с Вами?	ДА	
	Общий балл:		

Ключ: 1 балл зачисляется за ответ "нет" на вопросы 1, 5, 7, 11, 13 и за ответ "да" на вопросы 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15
Интерпретация результатов:
0 - 4 баллов – отсутствие депрессии.
5 и более баллов - вероятная депрессия

Приложение Г25. Шкала Гамильтона для оценки депрессии

Оригинальное название: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Источник: Williams J.B.W. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. Archives of General Psychiatry. 1989; 45: с. 742 – 747.

Тип: шкала оценки

Назначение: диагностика тяжести депрессивного расстройства

Содержание: Оценивается выраженность следующих 17-ти признаков:
1. ПОНИЖЕННОЕ НАСТРОЕНИЕ (переживание печали, безнадежности, беспомощности, малоценности; склонность к плачу)
0 = Отсутствует
1 = Выражение указанного чувства только при прямом вопросе
2 = Жалоба высказывается спонтанно
3 = Определяется не вербально (поза, мимика, голос, плаксивость)
4 = Пациент выражает только эти чувства, как в высказываниях, так и не вербально
2. ЧУВСТВО ВИНЫ
0 = Отсутствует
1 = Самоуничижение, считает, что подвел других
2 = Чувство собственной вины, мучительные размышления о собственных ошибках и грехах
3 = Настоящее заболевание расценивается как наказание, бредовые идеи виновности
4 = Вербальные галлюцинации обвиняющего и/или осуждающего содержания, и/или зрительные галлюцинации угрожающего содержания
3. СУИЦИДАЛЬНЫЕ МЫСЛИ
0 = Отсутствует
1 = Чувство, что жить не стоит
2 = Желание смерти или мысли о возможности собственной смерти
3 = Суицидальные высказывания или жесты
4 = Суицидальная попытка
4. РАННЯЯ БЕССОННИЦА
0 = Отсутствует
1 = Жалобы на эпизодические затруднения при засыпании (более 30 минут)
2 =Жалобы на невозможность заснуть каждую ночь
5. СРЕДНЯЯ БЕССОННИЦА
0 = Отсутствует
1 = Жалобы на беспокойный сон в течение всей ночи
2 =Многократные пробуждения в течение всей ночи, подъем с постели
6. ПОЗДНЯЯ БЕССОННИЦА
0 = Отсутствует
1 = Раннее пробуждение с последующим засыпанием
2 = Окончательное раннее утреннее пробуждение
7. РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И АКТИВНОСТЬ
0 = Отсутствие трудностей
1 =Мысли и ощущение несостоятельности, чувство усталости и слабости, связанное с работой или хобби
2 = Утрата интереса к работе или хобби, выраженная непосредственно в жалобах или опосредованно, через апатичность и нерешительность (чувство потребности в дополнительном усилии чтобы приступить к работе или проявить активность)
3 = Уменьшение реального времени проявления активности или снижение продуктивности
4 = Отказ от работы вследствие настоящего заболевания
8. ЗАТОРМОЖЕННОСТЬ (замедленность мышления и речи, нарушение способности концентрировать внимание, снижение моторной активности)
0 = Нормальная речь и мышление
1 = Легкая заторможенность в беседе
2 = Заметная заторможенность в беседе
3 = Выраженные затруднения при проведении опроса
4 = Полный ступор
9. АЖИТАЦИЯ (ВОЗБУЖДЕНИЕ)
0 = Отсутствует
1 = Беспокойство
2 = Беспокойные движения руками
3 = Подвижность, неусидчивость
4= Постоянно перебирает руками, заламывает руки, кусает ногти, губы, рвёт волосы.
10. ТРЕВОГА ПСИХИЧЕСКАЯ
0 = Отсутствует
1 = Субъективное напряжение и раздражительность
2 = Беспокойство по незначительным поводам
3 = Тревога в выражении лица и речи
4 = Страх, выражаемый и без расспроса
11. ТРЕВОГА СОМАТИЧЕСКАЯ (сухость во рту, метеоризм, диспепсия, диарея, спазмы, отрыжка, сердцебиение, головные боли, гипервентиляция, одышка, учащенное мочеиспускание, повышенное потоотделение)
0 = Отсутствует
1 = Слабая
2 = Средняя
3 = Сильная
4 = Крайне сильная
12. ЖЕЛУДОЧНО – КИШЕЧНЫЕСОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ
0 = Отсутствует
1 = Утрата аппетита, но с приемом пищи без сильного принуждения, чувство тяжести в животе
2 = Прием пищи только с упорным принуждением, потребность в слабительных средствах или препаратах для купирования гастроинтестинальных симптомов
13. ОБЩИЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ
0 = Отсутствует
1 = Тяжесть в конечностях, спине, голове, мышечные боли, чувство утраты энергии или упадка сил
2 = Любые резко выраженные симптомы
14. РАССТРОЙСТВА СЕКСУАЛЬНОЙ СФЕРЫ (Утрата либидо, менструальные нарушения)
0 = Отсутствует
1 = Слабо выраженные
2 = Сильно выраженные
15. ИПОХОНДРИЯ
0 = Отсутствует
1 = Поглощенность собой (телесно)
2 = Чрезмерная озабоченность здоровьем
3 = Частые жалобы, просьбы о помощи
4 = Ипохондрический бред
16. ПОТЕРЯ ВЕСА
0 = Нет потери в весе
1 = Небольшая потеря веса
2 = Явная или резкая потеря веса
17. КРИТИЧНОСТЬ ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ
0 = Осознает, что болен
1 = Осознание болезненности состояния, но отнесение его на счет плохой пищи, климата, переутомление и т.д.
2 = Полное отсутствие осознания болезни

Интерпретация результатов: Суммарный балл по 17-ти пунктам:
- 0—7 — норма
- 8—13 — лёгкое депрессивное расстройство
- 14—18 — депрессивное расстройство средней степени тяжести
- 19—22 — депрессивное расстройство тяжелой степени
- более 23 — депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени

Приложение Г26. Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Оригинальное название: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Источник: Zigmond A.S.; Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983; 67(6): с. 361 – 370.

Тип: шкала оценки

Назначение: скрининговая шкала оценки выраженности тревоги и депрессии

Шаблон:

Т	**1.Я напряжен. Мне не по себе**	
3		все время
2		часто
1		время от времени, иногда
0		совсем не испытываю
Д	**2.То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство**	
0		определенно это так
1		наверное, это так
2		лишь в очень малой степени это так
3		это совсем не так
Т	**3.Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться**	
3		определенно это так, и страх очень сильный
2		да, это так, но страх не очень сильный
1		иногда, но это меня не беспокоит
0		совсем не испытываю
Д	**4.Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное**	
0		определенно, это так
1		наверное, это так
2		лишь в очень малой степени это так
3		совсем не способен
Т	**5.Беспокойные мысли крутятся у меня в голове**	
3		постоянно
2		большую часть времени
1		время от времени
0		только иногда
Д	**6.Я чувствую себя бодрым**	
3		совсем не чувствую
2		очень редко
1		иногда
0		практически все время
Т	**7.Я легко могу сесть и расслабиться**	
0		определенно, это так
1		наверное, это так
2		лишь изредка это так
3		совсем не могу

Д	**8.Мне кажется, что я стал все делать очень медленно**	
3		практически все время
2		часто
1		иногда
0		совсем нет
Т	**9. Я испытываю внутренне напряжение или дрожь**	
0		совсем не испытываю
1		иногда
2		часто
3		очень часто
Д	**10.Я не слежу за своей внешностью**	
3		определенно это так
2		я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
1		может быть, я стал меньше уделять этому внимания
0		я слежу за собой так же, как и раньше
Т	**11.Я не могу усидеть на месте, словно мне постоянно нужно двигаться**	
0		определенно, это так
1		наверное, это так
2		лишь в очень малой степени это так
3		совсем не способен
Д	**12.Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения**	
0		точно так, как и обычно
1		да, но не в той степени, как раньше
2		значительно меньше, чем раньше
3		совсем не считаю
Т	**13.У меня бывает внезапное чувство паники**	
3		действительно, очень часто
2		довольно часто
1		не так уж часто
0		совсем не бывает
Д	**14.Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы**	
0		часто
1		иногда
2		редко
3		очень редко

Интерпретация результатов:
Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы:
• «тревога» (нечетные пункты — 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13)
• «депрессия» (четные пункты — 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14).
Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

0-7 баллов - «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии).
8-10 баллов - «субклинически выраженная тревога / депрессия».
11 баллов и выше - «клинически выраженная тревога / депрессия».

Приложение Г27. Шкала оценки спутанности сознания (делирия)

Оригинальное название: Confusion Assessment Method, CAM
Источник: Inouye S., van Dyck C., Alessi C. et al. Clarifying confusion: The confusion assessment method. Annals of Internal Medicine 1990; 113(12): с. 941 – 948.
Тип: шкала оценки
Назначение: Диагностика состояния спутанности сознания (делирия) у пациента

Шаблон и интерпретация результатов:

1 этап	**Острота и волнообразность изменений психического статуса**: Имеются ли изменения психического статуса относительно исходного уровня? ИЛИ Отмечались ли волнообразные изменения психического статуса в течение последних 24 часов?	Если на оба вопроса ответ «нет» →**ДЕЛИРИЯ НЕТ** Если на один из вопросов ответ «Да» → **2 этап**
2 этап	**Нарушение внимания**: "Сжимайте мою руку каждый раз, когда я скажу букву А" Прочитайте следующую последовательность букв «Л А М П А А Л А Д Д И Н А» ОШИБКИ: Не сжимает на букву А и сжимает на другие буквы	Если 0-2 ошибки → **ДЕЛИРИЯ НЕТ** Если ≥2 ошибки → **3 этап**
3 этап	**Изменения уровня сознания** Уровень сознания на текущий момент (The Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS - см. ниже)	Если RASS отличен от 0→**ДЕЛИРИЙ ЕСТЬ** Если RASS = 0 → **4 этап**
4 этап	**Дезорганизованное мышление**: 1. Камень будет держаться на воде? 2. Рыба живет в море? 3. Один килограмм весит больше двух? 4. Молотком можно забить гвоздь? Команда: "Покажите столько же пальцев" (покажите 2 пальца) "Теперь сделайте тоже другой рукой" (не демонстрируйте) ИЛИ "Добавьте еще один палец" (если пациент не может двигать обеими руками)	Если ≥ 2 ошибка → **ДЕЛИРИЙ ЕСТЬ** Если 0-1 ошибка → **ДЕЛИРИЯ НЕТ**
	Заключение: **ДЕЛИРИЙ / делирия нет**	

Ричмондская шкала ажитации (The Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS)

+4 ВОИНСТВЕННЫЙ: воинственен, агрессивен, опасен для окружающих (срочно сообщить врачу об этих явлениях)

+3 ОЧЕНЬ ВОЗБУЖДЕН: агрессивен, пытается вырвать трубки, капельницу или катетер (сообщить врачу)

+2 ВОЗБУЖДЕН: частые бесцельные движения, сопротивление процедурам

+1 НЕСПОКОЕН: тревожен, неагрессивные движения

0 СПОКОЕН И ВНИМАТЕЛЕН

-1 СОНЛИВ: невнимателен, сонлив, но реагирует всегда на голос

-2 ЛЕГКАЯ СЕДАЦИЯ: просыпается на короткое время на голос

-3 СРЕДНЯЯ СЕДАЦИЯ: движение или открытие глаз на голос, но нет зрительного контакта

-4 ГЛУБОКАЯ СЕДАЦИЯ: никакой реакции на голос, но есть какие-либо движения на физическую стимуляцию

-5 ОТСУТСТВИЕ ПРОБУЖДЕНИЯ: никакой реакции на голос и физическую стимуляцию

Приложение Г28. Метод визуальной оценки атрофии медиальных отделов височных долей Шелтенса

Оригинальное название: Visual Rating of Medial Temporal Lobe Atrophy from Scheltens et al.
Источник: Scheltens et al. J Neurol. 1995; 242: с. 557 – 560.
Тип: шкала оценки
Назначение: оценка выраженности атрофических изменений медиальных отделов височной доли и гиппокампа.
0 баллов: норма

Шаблон:

4 балла: тяжелая атрофия
3 балла: умеренная атрофия
2 балла: легкая атрофия
1 балл: минимальная атрофия



Интерпретация:

Баллы	Ширина сосудистой щели	Ширина височного рога	Высота гиппокампа
0	Норма	Норма	Норма
1	↑	Норма	Норма
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

Примечание: Оценка производится раздельно для правой и левой стороны. Атрофия медиальных отделов височных долей и гиппокампа является высоко специфичным признаком болезни Альцгеймера. Метод позволяет оценить прогрессирование атрофических изменений при оценке в динамике и его результаты должны рассматриваться в совокупности с другими клиническими данными.

Приложение Г29. Тест распознавания эмоций

Оригинальное название: Recognition of Facial Emotion test

Источник:
Чимагомедова А.Ш., Ляшенко Е.А., Бабкина О.В. и соавт. Социальные когнитивные функции при нейродегенеративных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(11): с. 168 – 173.

Тип: шкала оценки

Назначение: дифференциальная диагностика лобно-височной деменции от деменции другой этиологии.

Шаблон:



Интерпретация:
Тест представляет собой набор изображений лиц, отражающих 7 ключевых эмоций: злость, отвращение, страх, радость, нейтральное выражение, грусть и удивление.
Невозможность распознавания эмоций по лицам может быть одним их первых проявлений нарушения эмпатии, что характерно для поведенческой формы лобно-височной деменции.

Приложение Г30. Шкала антихолинергической нагрузки ACB

Оригинальное название: Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB-Scale)

Источник:
http://www.miltonkeynesccg.nhs.uk/resources/uploads/ACB_scale_-_legal_size.pdf
Цитируется в соответствии с Методическими рекомендациями «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста», 2018 г. URL: https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/%D0%9C%D0%A0103.PDF

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка выраженности холинолитического потенциала лекарственных средств

Уровень 1. (1 балл за каждый препарат из списка)	**Уровень 2.** (2 балла за каждый препарат из списка)	**Уровень 3.** (3 балла за каждый препарат из списка)
Алпразолам Арипипразол Атенолол** Каптоприл** Цетиризин** Хлорталидон Кодеин Безвременника осеннего семян экстракт Дезлоратадин Диазепам** Дигоксин** Дипиридамол Фентанил** Фуросемид** Флувоксамин Галоперидол** Гидрокортизон** Изосорбида динитрат** Левоцетиризин Лоперамид** Лоратадин** Метопролол** Морфин** Нифедипин** Преднизолон** Ранитидин** Рисперидон** Теофиллин	Амантадин** Белладонны листьев экстракт Карбамазепин**	Амитриптилин** Атропин** Хлорфенамин Хлорпромазин** Клемастин Кломипрамин** Клозапин Доксиламин Гидроксизин** Метоклопрамид** Оланзапин** Пароксетин** Перфеназин** Кветиапин** Тиоридазин**

Гидрохлоротиазид+Триамтерен Венлафаксин Варфарин**		

Интерпретация рейтинга лекарственных средств, вошедших в шкалу антихолинергической нагрузки ACB в соответствии с их антихолинергической активностью:
Уровень 0 = неизвестны антихолинергические свойства лекарственного средства;
Уровень 1 = имеются потенциальные антихолинергические свойства, о чем свидетельствует экспериментальные исследования по оценке связывания лекарственного средства с М-холинорецепторами;
Уровень 2 = в клинических исследованиях антихолинергические нежелательные побочные реакции иногда отмечались при применении лекарственного средства, как правило, в высоких дозах;
Уровень 3 = явные антихолинергические нежелательные побочные реакции (в клинических исследованиях), вплоть до делирия, при назначении препаратов в средних дозах.

Приложение Г31. Аризонский опросник для родственников

Оригинальное название: The Alzheimer's Questionnaire

Источник: Malek-Ahmadi M., Davis K., Belden C., et al. Validation and diagnostic accuracy of the Alzheimer"s questionnaire. Age Ageing. 2012; 41(3): с. 396–399.

Тип: опросник

Назначение: Определение выраженности когнитивных нарушений по оценке информанта

Шаблон: Для того, чтобы оценить потребность близкого для Вас человека в помощи в связи с имеющимися у него проблемами с памятью, пожалуйста, ответьте на следующие вопросы:

Вопрос	Варианты ответа	
	Да	Нет
1. У близкого Вам человека есть проблемы с памятью?	1	0
2. Если это так, стала память хуже, чем несколько лет назад?	1	0
3. Ваш близкий повторяет один и тот же вопрос или высказывает одну и ту же мысль несколько раз в течение дня?	2	0
4. Забывает ли он о назначенных встречах или событиях?	1	0
5. Кладёт ли он вещи в непривычные места чаще 1 раза в месяц?	1	0
6. Подозревает ли близких в том, что они прячут или крадут его вещи, когда не может найти их?	1	0
7. Часто ли он испытывает трудности при попытке вспомнить текущий день недели, месяц, год?	2	0
8. Он испытывает проблему с ориентацией в незнакомом месте?	1	0
9. Усиливается ли рассеянность за пределами дома, в поездках?	1	0
10. Возникают ли проблемы при подсчёте сдачи в магазине?	1	0
11. Есть ли трудности с оплатой счетов, финансовых операций?	2	0
12. Забывает ли он принимать лекарства? Были случаи, когда он не мог вспомнить, принимал ли он уже лекарство?	1	0
13. Есть ли проблемы с управлением автомобилем?	1	0
14. Возникают ли трудности при пользовании бытовыми приборами, телефоном, телевизионным пультом?	1	0
15. Испытывает ли он затруднения, выполняя работу по дому?	1	0
16. Потерял ли он интерес к привычным увлечениям?	1	0
17. Может ли Ваш близкий потеряться на знакомой территории (например, рядом с собственным домом)?	2	0
18. Утрачивает ли чувство правильного направления движения?	1	0
19. Случается ли, что Ваш близкий не только забывает имена, но и не может вспомнить нужное слово?	1	0
20. Путает ли Ваш близкий имена родственников или друзей?	2	0
21. Есть ли у него проблемы с узнаванием знакомых людей?	2	0

Интерпретация результатов:

Результат ниже 5 баллов говорит об отсутствии значимых проблем в когнитивной сфере.

Значение в промежутке от 5 до 14 баллов предполагает обращение к врачу, так как может свидетельствовать о наличии умеренных когнитивных нарушений, которые лучше не оставлять без внимания. Нередко такие нарушения — первая стадия в развитии более серьезных проблем. У 15 процентов лиц, которым поставлен диагноз «умеренные когнитивные расстройства», в течение года развиваются более тяжелые нарушения — деменция.

Всякий результат свыше 14 баллов свидетельствует о довольно высокой вероятности деменции у близкого вам человека и о необходимости срочно обратиться за помощью к врачу.

Приложение Г32. Опросник для самодиагностики когнитивного расстройства Макнера и Кана

Оригинальное название: The Cognitive Difficulties Scale

Источник: McNair D.M., Kahn R.J. Self-assessment of cognitive deficits. Assessment in geriatric psychopharmacology (T. Crook, S. Ferris, R. Bartus (Eds)). 1983; с. 137–143.

Тип: опросник

Назначение: предварительная самодиагностика наличия когнитивных нарушений у пациента
Шаблон:

	0 – никогда	1 – редко	2 –иногда	3 – часто	4 – очень часто
1. Я забываю номера телефонов					
2. Я забываю, что и куда положил					
3. Оторвавшись от книги, не могу найти место, которое читал					
4. Мне нужно составить список дел, чтобы ничего не забыть					
5. Я забываю о назначенных встречах					
6. Я забываю, что планировал сделать по дороге домой					
7. Я забываю имена старых знакомых					
8. Мне трудно сосредоточиться					
9. Мне трудно пересказать содержание телепередачи					
10. Я не узнаю знакомых людей					
11. Мне трудно вникнуть в смысл того, что говорят окружающие					
12. Я быстро забываю имена людей, с которыми знакомлюсь					
13. Я забываю, какой сегодня день недели					
14. Когда кто-то говорит, я не могу сосредоточиться					
15. Я перепроверяю, закрыл ли дверь и выключил ли плиту					
16. Я пишу с ошибками					
17. Я легко отвлекаюсь					
18. Перед новым делом меня нужно проинструктировать несколько раз					
19. Мне трудно сосредоточиться, когда я читаю					
20. Я тут же забываю, что мне сказали					
21. Мне трудно принять решение					
22. Я все делаю очень медленно					
23. Моя голова бывает пустой					
24. Я забываю, какое сегодня число.					

Ответьте на 24 вопроса. Ответ оцените по пятибалльной системе: 0 –никогда, 1 –редко, 2 –иногда, 3 –часто, 4 –очень часто.

Интерпретация: Если после сложения полученных баллов сумма составит выше 42, предполагается наличие когнитивных нарушений. В этом случае предполагается, что пациенту следует обратиться к врачу за дальнейшей консультацией.