ТЕРАПИЯ НЕДЕМЕНТНОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ РАЗВИТИЕМ ГИПОАКТИВНОГО ДЕЛИРИЯ

Ткачёва О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, особое структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр»,
Москва, Россия

Резюме. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием у лиц старшей возрастной группы, приводящим к синдрому деменции. Диагностика БА до развития тяжелого когнитивного дефекта (деменции) позволяет исследовать эффективность терапии с патогенетической направленностью или нейропротективными свойствами на додементной стадии заболевания. Приведено описание клинического наблюдения больной с умеренным когнитивным расстройством амнестического типа на протяжении более чем двух лет. Наличие БА у нее было подтверждено с использованием специфических клинических, лабораторных и инструментальных биомаркеров заболевания. Терапия препаратом акатинол мемантин, используемым в качестве одного из основных базисных противодEMENTных средств при БА, в дозе 20 мг/сут сопровождалась стабилизацией когнитивного дефекта на протяжении двух лет. Затем у больной развился эпизод тяжелой декомпенсации, связанный с развитием гипoaктивного делирия на фоне острой респираторной вирусной инфекции, после которого когнитивный статус резко ухудшился. Было продолжено применение акатинола мемантина в более высокой дозе (30 мг/сут), на фоне чего когнитивный статус больной восстановился. Обсуждаются механизмы действия акатинола мемантина и его роль в терапии лиц пожилого возраста с БА, включая возможности применения препарата при делирии.

Ключевые слова: умеренное когнитивное расстройство; биологические маркеры деменции; болезнь Альцгеймера; акатинол мемантин; делирий; клинический случай.

Для цитирования: Ткачёва О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Терапия недементной стадии болезни Альцгеймера, осложнившейся развитием гипoaктивного делирия. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(6):40–46. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-6-40-46

Для корреспонденции: Чердак М.А., e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Ткачёва О.Н., <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Чердак М.А., <https://orcid.org/0000-0002-9054-0881>; e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Мхитарян Э.А., <https://orcid.org/0000-0003-2597-981X>; e-mail: melen99@mail.ru

MANAGEMENT OF THE PREDEMENTIA STAGE OF ALZHEIMER'S DISEASE, COMPLICATED WITH HYPOACTIVE DELIRIUM

Tkacheva O.N., Cherdak M.A., Mkhitarian E.A.

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

Abstract. Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder in elderly population leading to the development of dementia. The emergence of modern diagnostic approaches makes possible reveal AD at pre-dementia stage and study new drugs with pathogenetic and neuroprotective properties before severe cognitive impairment (dementia) arises. We present a description of patient with amnestic type of mild cognitive impairment with subsequent follow-up for more than two years. AD presence in mentioned patient was confirmed by evaluation of specific clinical, laboratory and instrumental biomarkers. Therapy with akatinol memantine (one of the main antidementia drugs in AD) at dose 20 mg/day was accompanied by cognitive defect stabilization. After two years of therapy acute severe decompensation related to hypoactive delirium due to respiratory infection was observed, which was followed by marked cognitive status deterioration. Daily dose of akatinol memantine was increased to 30 mg with subsequent restoration of baseline cognitive status. Possible mechanisms of akatinol memantine action and its effects in management of geriatric patients with AD including role in delirium therapy are discussed.

Key words: mild cognitive impairment; biomarkers; Alzheimer's disease; akatinol memantine; delirium; clinical case.

For citation: Tkacheva O.N., Cherdak M.A., Mkhitarian E.A. Management of the pre-dementia stage of Alzheimer's disease, complicated with hypoactive delirium. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(6):40–46. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-6-40-46

For correspondence: Cherdak M.A., e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Tkacheva O.N., <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru
Cherdak M.A., <https://orcid.org/0000-0002-9054-0881>; e-mail: maria.cherdak@yandex.ru
Mkhitaryan E.A., <https://orcid.org/0000-0003-2597-981X>; e-mail: melen99@mail.ru

Received 07.11.20
Accepted 21.11.20

Сокращения

А — болезнь Альцгеймера; БТЛД — батарея тестов для оценки лобной дисфункции; КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса; МРТ — магнитно-резонансная томография; НВ — непосредственное воспроизведение; ОВ — отсроченное воспроизведение; О-тау — общий тау-протеин; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; УКР — умеренное когнитивное расстройство; Ф-тау — фосфорилированный тау-протеин; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; Аβ42 — бета-амилоид (1–42); NMDA — N-метил-D-аспаратат.

Болезнь Альцгеймера (БА) — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, на долю которого приходится более половины случаев деменции в гериатрической популяции. В основе патогенеза БА лежит процесс, связанный с каскадом патологических реакций, которые, в частности, включают аномальный амилоидогенез с отложением в тканях мозга и мелких сосудах внеклеточных скоплений бета-амилоида (в виде «амилоидных бляшек»), а также аномальное фосфорилирование белков, составляющих основу микротрубочек, входящих в состав цитоскелета нейронов, с образованием внутриклеточных «нейрофибриллярных клубочков» [1]. Первые морфологические изменения, связанные с нарушением обмена амилоида, начинаются, как считается, за 15–20 лет до возникновения клинических симптомов, в последующем нарастают изменения со стороны тау-белков, что способствует формированию необратимых нейродегенеративных изменений в головном мозге. К настоящему времени разработана концепция клинической и параклинической диагностики БА на додементном этапе, что нашло отражение в рекомендациях по диагностике БА Национального института старения и Альцгеймеровской ассоциации США от 2011 г. [2]. Препараты, официально разрешенные для клинического применения у больных с деменцией при БА, включают две основные группы: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин. Попытки применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы на стадии умеренного когнитивного расстройства (УКР) у пациентов с возможной БА показали отсутствие значимого клинического улучшения при существенно высокой частоте возникновения нежелательных явлений, что в настоящий момент не позволяет рекомендовать данный класс

препаратов на додементном этапе БА [3]. В отношении мемантина получено большое число экспериментальных и клинических данных, указывающих на его возможные нейропротекторные свойства, что делает оправданным его использование у больных с УКР, с учетом возможного замедления прогрессирования БА [4–7]. При отсутствии должным образом организованных крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований результаты открытых наблюдений применения мемантина на недементной стадии БА косвенно подтверждают наличие подобного эффекта [8–10]. Приводим собственное наблюдение, наглядно иллюстрирующее возможности терапии акатинолом мемантином УКР при БА, осложнившегося развитием пассивного делирия.

Пациентка, 72 года, обратилась на прием в кабинет нарушений памяти в сопровождении мужа и дочери. Ведущей жалобой на момент первичного осмотра являлось постепенно прогрессирующее снижение памяти на текущие события в течение последних двух лет. С этими жалобами больная неоднократно обращалась в поликлинику к терапевту и неврологу, где наблюдалась с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга», получала курсовую терапию сосудистыми препаратами, без эффекта. Больная имеет высшее техническое образование (общая продолжительность образования на протяжении жизни составила 15 лет), ранее работала бухгалтером, с 55 лет на пенсии. На момент первичного обращения проживала с мужем, с повседневными делами и ведением хозяйства справлялась без посторонней помощи. Из сопутствующих заболеваний имеет только артериальную гипертензию в течение последних 25 лет, по поводу которой получала терапию периндоприлом в дозе 5 мг/сут с нормализацией артериального давления. У бабушки пациентки отмечались выраженные нарушения памяти в возрасте 82 лет, перед смертью она не узнавала близких.

Физикальный и неврологический осмотр больной не выявили отклонений от нормы. Пациентка была в ясном сознании, контактна. Обращали на себя внимание несколько сниженный фон настроения и легкая тревожность. Результаты оценки изменений эмоциональной сферы по формальным шкалам указывали на отсутствие клинически значимых депрессии — по краткой гериатрической шкале оценки депрессии — 4 балла (клинически значимая депрессия > 5 баллов) и тревоги — по опроснику тревоги в гериатрии — 2 балла (клинически значимая тревога > 3 баллов). В нейропсихологическом статусе

на первое место выходил дисмнестический синдром в виде дефекта эпизодической памяти — больная плохо помнила недавние события при полной сохранности памяти на более ранние годы жизни. Дефект памяти проявлялся в виде недостаточности отсроченного воспроизведения заучиваемой информации, что наблюдалось как в пробе с запоминанием трех слов в рамках краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) — отсроченно не смогла вспомнить ни одного слова, так и в тесте с заучиванием 12 слов — при непосредственном воспроизведении заученного материала пациентка смогла вспомнить 7 слов из 12 (из них 2 по подсказке), а при отсроченном воспроизведении после выполнения интерферирующего задания — только 2 слова; отмечалась полная неэффективность семантических подсказок, что в совокупности свидетельствует о поражении структур гиппокампального круга. Отмечен также дефицит семантической речевой активности в тесте «вербальных ассоциаций» (в пробе с называнием за 1 минуту слов на букву «С» пациентка назвала 13 слов при норме более 12, а при назывании животных — только 6 слов при норме более 15). Оценка управляющих функций не выявила их значимого ухудшения (16 баллов из 18 по показателю батареи тестов для оценки лобной дисфункции). Значимого изменения зрительно-пространственных функций также не отмечалось. Общая тяжесть когнитивных нарушений по КШОПС составила 25 из 30 баллов, что в сочетании с данными функционального статуса (полная независимость в быту) говорило об отсутствии деменции. Таким образом, характер течения заболевания и типичный нейропсихологический статус позволили диагностировать УКР амнестического типа. Проведенное лабораторное обследование не выяви-

ло отклонений со стороны функций печени, почек, щитовидной железы, электролитного статуса. Был выявлен дефицит витамина B_{12} (150 пг/мл, норма 193–982 пг/мл) при нормальной концентрации в сыворотке крови фолиевой кислоты. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обнаружена избирательная атрофия гиппокампов с двух сторон до 3–4 баллов по шкале Scheltens [11] при минимальной выраженности микроциркуляторных нарушений в виде очагового несливного субкортикального лейкоареоза (стадия 1 по классификации Fazekas [12]) и минимально расширенных периваскулярных пространств (рис.1).

Дополнительно был проведен иммунохимический анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с оценкой показателей амилоидогенеза и нейродегенерации, профиль изменения которых с высокой долей вероятности подтверждал наличие у больной БА (индекс Φ -тау/ $A\beta_{42}$ 0,31 при норме $< 0,086$ [13]; О-тау/ $A\beta_{42}$ 10,3 при норме $< 2,4$ [14]). При составлении плана ведения больной акцент делался на коррекцию факторов риска (антигипертензивная терапия, устранение дефицита витамина B_{12} с назначением внутримышечных инъекций цианокобаламина по стандартной схеме), а также сочетание немедикаментозных методов и лекарственной терапии. Были рекомендованы достаточная физическая активность, регулярное выполнение упражнений, включая упражнения на мелкую моторику, а также комплексный когнитивный тренинг, включающий упражнения на логику, зрительно-пространственные функции, речь и память. Учитывая высокую вероятность БА как основной причины УКР и высокий риск развития деменции, больной был рекомендован прием акатинола мемантина с наращиванием дозы в течение месяца по стандартной схеме до 20 мг/сут. Состояние пациентки оценивалось в динамике каждые 6 месяцев. На фоне проводимой терапии отмечалась стабилизация когнитивного статуса по всем основным нейропсихологическим шкалам (табл. 1).

На очередной прием (через 2 года от начала наблюдения) больная не явилась. При телефонном контакте с родными было установлено, что больная перенесла острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) с повышением температуры тела до $39,5^{\circ}\text{C}$ и выраженной общей интоксикацией, на фоне чего состояние ее резко ухудшилось с грубым нарастанием когнитивных нарушений и развитием поведенческих расстройств. Больная отказывалась от приема пищи и воды, перестала узнавать близких, была неактивна, не могла справляться даже с элементарными бытовыми задачами, включая соблюдение личной гигиены, одевание, с трудом вступала в контакт. После стабилизации состояния пациентки и разрешения симптомов ОРВИ она была осмотрена в кабинете нарушений памяти. Определялось значительное ухудшение по сравнению с предшествующим осмотром по всем когнитивным доменам, включая память, речевую активность, зрительно-пространственные функции, внимание, поведение больной, что было расценено как делирий ги-

Рис. 1. МРТ головного мозга больной Р., T1-ВИ, коронарный срез через область гиппокампов. Выраженная двусторонняя атрофия гиппокампов

Fig. 1. Brain MRI of patient R.; coronal T1-weighted images through the hippocampal area shows markable bilateral atrophy of hippocampi.

Таблица 1

Показатели нейропсихологического обследования больной в течение периода наблюдения

Продолжительность наблюдения (месяцы)		0	6	12	18	24*	27
КШОПС (баллы)		25	26	25	25	16	23
БТЛД (баллы)		16	17	16	16	8	15
Методика «вербальных ассоциаций»	Слова на «С» (число за 1 мин)	13	14	12	11	6	11
	«Животные» (число слов за 1 мин)	6	8	6	7	2	5
Тест «12 слов»	НВ (число слов)	7	8	5	6	3	6
	ОВ (число слов)	2	2	4	3	0	2
Тест рисования часов (баллы)		7	8	8	7	3	6

Примечание: * — осмотр после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции; КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса; БТЛД — батарея тестов для оценки лобной дисфункции; НВ — непосредственное воспроизведение; ОВ — отсроченное воспроизведение.

Table 1

Neuropsychological parameters dynamic in the follow-up period

Follow-up period (months)		0	6	12	18	24*	27
MMSE (points)		25	26	25	25	16	23
FAB (points)		16	17	16	16	8	15
Controlled Word Association Test	Words beginning from «S» (number per min)	13	14	12	11	6	11
	«Animals» (number per min)	6	8	6	7	2	5
«12 words» Test	IR (number of words)	7	8	5	6	3	6
	DR (number of words)	2	2	4	3	0	2
Clock drawing test (points)		7	8	8	7	3	6

Note: * — examination after acute respiratory viral infection; MMSE — Mini Mental State Examination; FAB — Frontal Assessment Batter; IR — immediate recall; DR — delayed recall.

поактивного (пассивного) типа (см. табл. 1). Больной были назначены общие меры по коррекции делирия, включая нормализацию питания, питьевого режима, психологической обстановки, контроль за физиологическими отправлениями, артериальным давлением, меры, направленные на восстановление ориентации пациентки в месте и времени, включая смещение большинства действий, связанных с уходом и общением, на дневные и утренние часы. Дополнительно было рекомендовано увеличение дозы акинтола мемантина до 30 мг/сут (20 мг утром и 10 мг в обеденные часы). Осмотр через 3 мес. от развития острого эпизода ухудшения состояния пациентки показал практически полный регресс симптомов делирия. Существенно выросла активность по дому, восстановилась способность обслуживать себя, выполнять

большинство привычных повседневных дел. По данным нейропсихологического обследования отмечалось увеличение показателя КШОПС от 16 баллов в состоянии делирия до 23 за счет улучшения ориентировки в месте и во времени, счета. Восстановилась речевая активность практически до исходного уровня (см. табл. 1). Отмечена положительная динамика зрительно-пространственных функций в тесте рисования часов (рис. 2), копировании фигур, выраженности дисмнестических нарушений (несмотря на сохранение общего грубого дефекта в тесте с запоминанием 12 слов).

Обсуждение

В представленном случае вероятной БА с поздним началом, диагностированной на стадии УКР, обращает на себя внимание тот факт, что на фоне

Рис. 2. Тест рисования часов (больную просили нарисовать часы с циферблатом, стрелки которых должны были показывать время 14:45): А — исходное состояние; Б — через 1 год терапии мемантином; В — острая декомпенсация; Г — через 3 месяца от развития делирия

Fig. 2. Results of Clock drawing test (the task was to draw a clock with a dial, the hands of which show time 14:45): А — initial result; Б — after 1 year of memantine treatment; В — acute decompensation; Г — after 3 months of delirium onset

проводимой терапии удалось добиться стабилизации заболевания в течение 2 лет. Известно, что для данного заболевания характерно неуклонное прогрессирование с постепенным нарастанием дефекта и развитием деменции. В целом, для лиц с УКР риск конверсии в деменцию составляет около 6% в год, при амнестическом типе УКР этот риск увеличивается в 2,5 раза [15].

Акатинол мемантин осуществляет свое действие за счет модулирования глутаматергической передачи, что, как показано, сопряжено со снижением реакций эксайтотоксичности, чем и объясняется предполагаемый нейропротекторный эффект. Обратимая блокада NMDA-рецепторов глутамата под влиянием мемантина способствует устранению «фоновому шуму», в основе которого лежит гиперактивность глутаматергической системы с повышенной активацией постсинаптических рецепторов [4]. Кроме того, мемантин обладает дофаминимитическим действием, что, как считается, оказывает дополнительное положительное действие на выраженность нарушений управляющих функций [16, 17].

Способность акатинола мемантина влиять на ключевые маркеры патогенеза БА и выраженность эксайтотоксичности в головном мозге была многократно подтверждена в лабораторных экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [4–6]. В различных экспериментальных моделях церебральной ишемии, травмы и воспаления мемантин препятствовал развитию характерных для БА фенотипических изменений, оказывал противовоспалительное действие (воспаление считается одним из важнейших звеньев патогенеза БА), замедлял потерю синапсов в области гиппокампа, опосредуемую гиперактивацией NMDA-рецепторов, а также увеличивал концентрацию в тканях глиального нейротрофического фактора, что дополнительно способствовало улучшению выживаемости нейронов. Проводились также открытые клинические исследования применения акатинола мемантина у больных с УКР [8–10]. Применение современных методов прижизненной диагностики БА позволило выявить сопутствующие терапии акатинолом мемантином изменения концентрации бета-амилоида в ЦСЖ в сторону ее нормализации. Указанная динамика маркеров БА в ЦСЖ коррелировала с выраженностью положительных клинических эффектов. Также динамическое наблюдение за больными с амнестическим типом УКР показывало, что прием акатинола мемантина в отличие от референсной терапии, как правило, позволял достичь стабилизации когнитивного статуса [10], что наглядно продемонстрировано и в приведенном нами клиническом случае.

Отдельный интерес представляет острый эпизод декомпенсации состояния больной с развитием гипоактивного делирия на фоне ОРВИ. Делирий у лиц старшего возраста весьма распространен и наиболее характерен для лиц с уже имеющимся когнитивным расстройством или скрыто протекающим нейродегенеративным заболеванием. Так, распространенность делирия среди лиц в возрасте старше 65 лет в 22

раза выше при наличии сопутствующей деменции, чем без нее [18]. Делирий характеризуется острым началом с формированием грубого дефицита внимания и дезорганизации мышления, состояние может волнообразно изменяться в течение суток, сопровождается присоединением психотических нарушений в виде иллюзорно-галлюцинаторных, бредовых нарушений, сопровождающихся психомоторным возбуждением при активном его типе. Причиной возникновения делирия чаще всего служит не собственно заболевание головного мозга, а другие расстройства, среди которых важными являются неспецифические инфекционные заболевания, дегидратация, болевые синдромы, электролитные нарушения, применение лекарственных препаратов бензодиазепиновой группы или препаратов с антихолинэргическими свойствами, травмы, оперативные вмешательства [19–21]. Делирий — угрожающее жизни состояние. Известно, что возникновение даже одного эпизода делирия может приводить к грубой необратимой когнитивной дисфункции без возврата к исходному когнитивному уровню, что наиболее типично для пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, включая БА [22]. Долгосрочное наблюдение за такими пациентами с ретроспективным расчетом траектории возможного ухудшения когнитивного статуса в отсутствие делирия показало, что делирий крайне негативно отражался на течении нейродегенеративного заболевания, приводил к значительному увеличению смертности пациентов. У многих пациентов с исходными когнитивными расстройствами симптомы делирия в виде стойкого когнитивного дефицита, нарушений ночного сна, галлюцинаторных проявлений сохраняются много месяцев.

Нет сомнений, что в нашем случае именно наличие вероятной БА как основного заболевания послужило причиной развития делирия на фоне ОРВИ. Дополнительными факторами, способствовавшими нарастанию острой спутанности сознания, являлись отказ больной от еды и питья, что провоцировало дегидратацию и ассоциированные метаболические нарушения. К настоящему моменту отсутствуют схемы лекарственной терапии, которые бы достоверно снижали продолжительность и тяжесть делирия, особенно гипоактивного типа, у лиц пожилого возраста. Основой ведения пациентов с делирием являются устранение факторов, индуцировавших или способствующих поддержанию острой спутанности сознания, надлежащий уход с полноценным обеспечением базовых физиологических потребностей больного, правильная манера общения с использованием в диалоге простых и четких фраз и команд, меры, направленные на восстановление ориентирования больного в месте и времени, создание благоприятного микроклимата, как физического, включая адекватную освещенность, температуру окружающей среды, безопасную окружающую обстановку, так и психологического. Основная медикаментозная терапия нацелена на купирование психотических симптомов при гиперактивном типе делирия и сводится к применению малых доз нейролептиков (предпоч-

тительно атипичных) и/или высокопотентных короткодействующих препаратов бензодиазепиновой ряда [23]. Обсуждается применение препаратов из групп ингибиторов ацетилхолинэстеразы, агонистов альфа-2-адренергических рецепторов (дексметонидина, клонидина), мелатонина [24]. Данные о возможности применения акатинола мемантина при терапии делирия противоречивы. Так, согласно отдельным публикациям, сама по себе терапия мемантином в редких случаях может являться причиной развития психотических симптомов или состояния острой спутанности сознания (делирия) [25]. В то же время описаны серии клинических случаев с положительным результатом применения акатинола мемантина у пациентов с делирием [26]. В описанном нами случае пациентка успешно переносила терапию акатинолом мемантином в первые 2 года наблюдения. Вплоть до развития делирия когнитивные функции больной оставались стабильными. Резкое ухудшения ее состояния с развитием тяжелого когнитивного расстройства дало основание для увеличения дозы акатинола мемантина до 30 мг/сут, что, возможно, наряду с другими терапевтическими мероприятиями обеспечило возврат степени когнитивных нарушений до уровня умеренных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tiwari S., Atluri V., Kaushik A., Yndart A., Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int. J. Nanomedicine*. 2019;14:5541–5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
2. Jack C.R. Jr, Albert M.S., Knopman D.S., McKhann G.M., Sperling R.A., Carrillo M.C. 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):257–62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
3. Matsunaga S., Fujishiro H., Takechi H. Efficacy and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Alzheimers Dis*. 2019;71(2):513–523. <https://doi.org/10.3233/JAD-190546>
4. Danysz W., Parsons C.G. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2003;18(Suppl 1):S23–32. <https://doi.org/10.1002/gps.938>
5. Folch J., Busquets O., Etcheto M., Sánchez-López E., Castro-Torres R.D., Verdager E. et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J. Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223–1240. <https://doi.org/10.3233/JAD-170672>
6. Chen Z.Z., Yang D.D., Zhao Z., Yan H., Ji J., Sun X.L. Memantine mediates neuroprotection via regulating neurovascular unit in a mouse model of focal cerebral ischemia. *Life Sci*. 2016;150:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.081>
7. Мхитарян Э.А., Чердак М.А. Возможности дифференциальной диагностики и лечения болезни Альцгеймера на стадии умеренного когнитивного расстройства. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(23):22–28. [Mkhitaryan E.A., Cherdak M.A. New options for differential diagnosis and treatment of Alzheimer's disease at the stage of mild cognitive impairment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(23):22–28. (in Russ.)] <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-23-22-28>
8. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). *Неврологический журнал*. 2009;14(3):49–54. [Uspenskaya O.V., Yakhno N.N. The effect of memantine on the cognitive functions of patients with amnesic mild cognitive impairment (clinical, psychological and neurochemical study). *Nevrol. zhurn*. 2009;14(3): 49–54. (in Russ.)]
9. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52–58. [Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zaharov V.V., Mkhitaryan E.A. The efficacy of akatinol memantine in patients with non-dementia cognitive impairment. Results of multicenter clinical study. *Nevrol. zhurn*. 2010;15(2):52–58. (in Russ.)]
10. Левин О.С., Васенина Е.Е., Ганькина О.А. Диагностика и лечение умеренного когнитивного расстройства. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014;4:4–9. [Levin O.S., Vasenina E.E., Gankina O.A. Diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2014;4:4–9. (in Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-umerennogo-kognitivnogo-rasstroystva>
11. Scheltens P., Launer L.J., Barkhof F., Weinstein H.C., van Gool W.A. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J. Neurol*. 1995;242(9):557–560. <https://doi.org/10.1007/BF00868807>
12. Wahlund L.O., Barkhof F., Fazekas F., Bronge L., Augustin M., Sjögren M. et al. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318–1322. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.6.1318>
13. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K., Parkkinen L., Hartikainen P., Soininen H. et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch. Neurol*. 2009;66(3):382–389. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.596>
14. Li G., Sokal I., Quinn J.F., Leverenz J.B., Brodey M., Schellenberg G.D. et al. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurology*. 2007;69(7):631–639. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267428.62582.aa>
15. Ding D., Zhao Q., Guo Q., Liang X., Luo J., Yu L. et al. Shanghai Aging Study (SAS). Progression and predictors of mild cognitive impairment in Chinese elderly: A prospective follow-up in the Shanghai Aging Study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;4:28–36. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.03.004>
16. Tocco M., Bayles K., Lopez O.L., Hofbauer R.K., Pejović V., Miller M.L. et al. Effects of memantine treatment on language abilities and functional communication: A review of data. *Aphasiology*. 2014;28:236–257. <https://doi.org/10.1080/02687038.2013.838617>
17. Ambrozi L., Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine — results of a phase II double-blind study. *Pharmacopsychiatry*. 1988;21(3):144–146. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014666>
18. de Lange E., Verhaak P.F., van der Meer K. Prevalence, presentation and prognosis of delirium in older people in the population, at home and in long term care: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2013;28(2):127–134. <https://doi.org/10.1002/gps.3814>
19. Ahmed S., Leurent B., Sampson E.L. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2014;43(3):326–333. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu022>

20. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В. Лекарственно-индуцированный делирий у пациентов пожилого и старческого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):120–127. [Pereverzev A.P., Ostoumova O.D., Isayev R.I., Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V. Drug-induced delirium in elderly and senile patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(7):120–127. (in Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119071120>
21. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Козлов И.А., Котовская Ю.В., Лебединский К.М. и др. Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(1):5–20. [Zabolotskikh I.B., Gorobets E.S., Grigoriev E.V., Kozlov I.A., Kotovskaya Yu.V., Lebedinskiy K.M. et al. Perioperative management of elderly and senile patients. *Anesthesiology i reanimatologiya*. 2018;(1): 5–20. (in Russ.)] <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-0215>
22. Jans I.S., Oudewortel L., Brandt P.M., van Gool W.A. Severe, Persistent and Fatal Delirium in Psychogeriatric Patients Admitted to a Psychiatric Hospital. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra*. 2015;5:253–264. <https://doi.org/10.1159/000381847>
23. Young J., Murthy L., Westby M., Akunne A., O'Mahony R. Guideline Development Group. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;341:c3704. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3704>
24. Grover S., Avasthi A. Clinical Practice Guidelines for Management of Delirium in Elderly. *Indian J. Psychiatry*. 2018;60(Suppl 3):S329-S340. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.224473>
25. Monastero R., Camarda C., Pipia C., Camarda R. Visual hallucinations and agitation in Alzheimer's disease due to memantine: report of three cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007;78(5):546. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.096420>
26. Roy K., Warnick S.J., Balon R. Catatonia Delirium: 3 Cases Treated With Memantine. *Psychosomatics*. 2016;57(6):645–650. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2016.08.001>

Поступила 07.11.20
Принята к печати 21.11.20