

Синдром умеренных когнитивных нарушений и старение

Н.Б. Маньковский, Н.Ю. Бачинская

ДУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В статье описан синдром умеренных когнитивных нарушений, который в настоящее время рассматривается как промежуточное состояние между возрастными изменениями центральной нервной системы и клинической деменцией. Мягкое когнитивное снижение является высоким фактором риска развития болезни Альцгеймера или другой формы деменции. Раннее установление особенностей нарушения когнитивных функций у лиц старшего возраста позволяет своевременно применить болезнь-модифицирующую терапию и, следовательно, способствовать активному, продуктивному долголетию, улучшению качества жизни как больных, так и их окружения.

Ключевые слова: синдром умеренных когнитивных нарушений, возрастные изменения, когнитивные нарушения, болезни Альцгеймера, терапия.

Клиническое определение процесса церебрального старения в продромальной стадии деменции является чрезвычайно важным обстоятельством в связи с возможностью терапевтического вмешательства на наиболее ранних этапах с целью предотвращения или замедления возникновения заболевания. В 2002 году на проходившем в Женеве симпозиуме, посвященном успехам в лечении болезни Альцгеймера (БА), была предложена схема старения мозга в виде «континуума» [1]. В связи с этим процесс старения может рассматриваться как два дискретных когнитивных состояния. Во-первых, умеренное возрастзависимое снижение когнитивных способностей. Во-вторых, прогрессирующее ухудшение когнитивных функций с последующим развитием клинической деменции. Очевидны два потенциальных «сценария». Один – является процессом нормального старения с незначительным снижением когнитивных функций и рассматривается как возрастзависимый феномен «изнашивания и повреждения» («wear and tear») с терминологическим определением как возрастассоциированное снижение памяти. По

второму сценарию, некоторые этиологические факторы (генетические и/или средовые) оказывают дополнительное неблагоприятное воздействие на базисные процессы возрастного феномена «изнашивания и повреждения» и инициируют прогрессирующие когнитивные и поведенческие нарушения, приводящие к развитию клиники БА или других форм деменции. В последнее время был введен термин «mild cognitive impairment – MCI» для оценки когнитивного состояния достаточно гетерогенной популяции индивидуумов [2, 3]. В русскоязычной литературе используются два варианта перевода: синдром мягкого когнитивного снижения, Гаврилова С.И. и соавт. [4], а также синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН) – Яхно Н.Н. и соавт. [5].

Жалобы на ухудшение памяти, внимания, затруднение при выполнении умственной работы являются чрезвычайно распространенными среди людей старшего возраста. Однако не всегда подобные явления свидетельствуют о серьезном клиническом ухудшении высших психических функций. В то же время отсутствие подобных жалоб при снижении критики к собственному состоянию не отражает реальные возможности когнитивной сферы [6, 7].

С целью выяснения распространенности объективного интеллектуально-мнестического снижения в возрасте от 60 до 90 лет среди пациентов Института геронтологии АМН Украины нами был использован скрининговый метод оценки высших психических функций с помощью теста ментального обследования MMSE у 1000 человек, обращавшихся в разные отделения института. Все пациенты были разделены на 5 возрастных групп: 60-65 лет, 66-70 лет, 71-75 лет, 76-80 лет и старше 80 лет. MMSE является одной из наиболее часто используемых в современных эпидемиологических и клинических исследованиях методикой для оценки общего ментального статуса и состоит из ряда субтестов, которые позволяют быстро и эффективно оценить ориентировку во времени, месте, состояние кратковременной, долговременной памяти, функцию речи, гнозиса, праксиса [8]. Сумма баллов по субтестам составляет общий балл MMSE.

Была использована следующая оценка уровня баллов MMSE: 30-29 – без изменений; 28-27 – нерезкое возрастзависимое снижение памяти; 26-24 – синдром умеренных когнитивных нарушений; 23-20 – начальная стадия деменции; < 20 – более выраженные стадии деменции.

Результаты проведенных нами исследований (рисунок) свидетельствуют о характерном изменении процентного распределения людей старше 60 лет в зависимости от когнитивных возможностей – нарастании удельного веса лиц с синдромом умеренных когнитивных нарушений и деменцией на фоне существенно умень-

шающегося удельного веса лиц с неизменным уровнем когнитивного обеспечения, по данным MMSE, и практически не меняющимся удельным весом лиц с возрастзависимым снижением памяти. Наиболее выраженные изменения когнитивных функций, по данным MMSE, наблюдаются в интервале 71-75 лет.

При этом почти вдвое уменьшается пропорция лиц с нормальными значениями показателя ($p < 0,01$), вдвое увеличивается пропорция людей с синдромом умеренных когнитивных нарушений и вдвое нарастает доля лиц с признаками деменции различной степени выраженности ($p < 0,01$). Процент лиц с возрастзависимым изменением памяти сравнительно стабилен. При этом заслуживает внимания то обстоятельство, что, если пропорция лиц с нормальными показателями MMSE и синдромом умеренных когнитивных нарушений после 75 лет мало изменяется, то группа лиц с признаками деменции неуклонно нарастает по мере увеличения возраста ($p < 0,01$).

Клинический диагноз деменции определяется при помощи критериев, требующих наличия нарушения памяти ассоциированного с нарушением еще хотя бы в одном дополнительном когнитивном домене, приводящих к изменениям социального функционирования и ежедневной активности [9]. Основной целью в определении критериев деменции является дифференциация синдрома деменции от когнитивных изменений, связанных с т.н. физиологическим старением. Большинство патологических процессов, лежащих в основе деменции, имеют прогрессирующее течение и ранние симптомы проявляются до клинически очерченной стадии заболевания. Следовательно, основные трудности заключаются в ранней идентификации пациентов с дегенеративными или сосудистыми заболеваниями, а также лиц с высоким фактором риска развития когнитивного снижения, которое в последующем конвертирует в деменцию. Многие люди старшего возраста жалуются на снижение памяти, однако специальное исследование не позволяет диагностировать синдром деменции. Эта стадия, которая некоторыми авторами

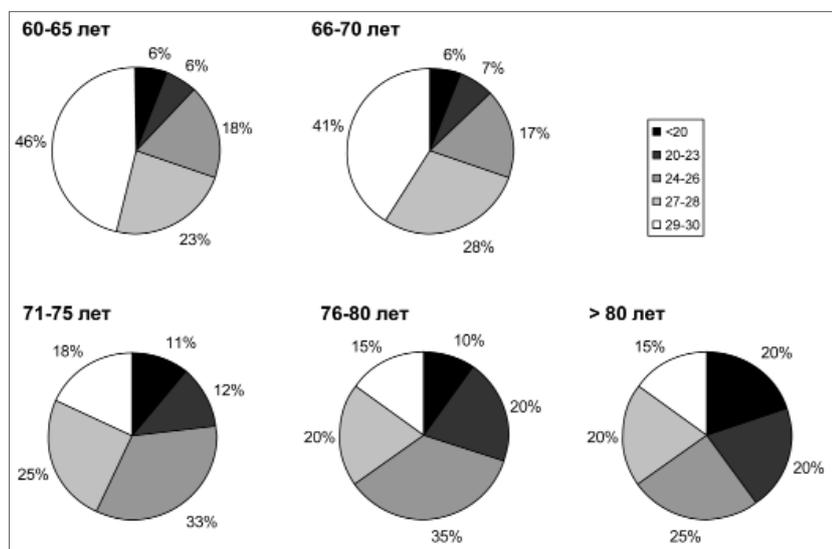


Рисунок Процентное распределение значений MMSE в различных возрастных группах

рассматривается как переходная и характеризуется некоторым когнитивным дефицитом (преимущественно дефицит памяти, но не только) в настоящее время определяется как синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН, *mild cognitive impairment* - МСИ).

Развитие концепции. Проблема широкого спектра когнитивного дефицита при нормальном старении и деменции может изучаться при помощи двух основных различных подходов [10]. Первый - изучение общей популяции с учетом жалоб на когнитивное снижение независимо от этиологии процесса или дальнейшего потенциального развития. Второй - фокусирование на ранних проявлениях болезни Альцгеймера (БА) или другого типа деменции.

Различные концепции, приближающиеся к проблеме МСИ (УКН) появились в литературе более 40 лет тому назад. Понятие о доброкачественной старческой забывчивости («*benign senescent forgetfulness*») было введено Kral в 1962 г. [11] в противоположность представлению о «злокачественной» («*malignant senescent forgetfulness*») старческой забывчивости. Это представление было сконцентрировано на нарушении памяти, включающее затруднение при запоминании мелких деталей, забывчивости по отношению к текущим событиям. При этом отмечалось осознание наличия проблем с памятью. В 1986 г. Crook [12] развил понятие о возраст-ассоциированном снижении памяти («*age-associated memory impairment*»), сопровождающимся жалобами на снижение памяти, постепенно развивающимся у людей пожилого возраста и характеризующимся, по крайней мере, 1 стандартным отклонением от показателя формального теста памяти. Проблема использования понятия возраст-ассоциированного снижения памяти была связана с подходом сравнения результатов исследования с показателями нормы для «молодых взрослых» испытуемых, в связи с чем регистрировалось высокое преобладание данного синдрома в популяции людей старшего возраста. В следующей концепции «забычивость позднего возраста» («*late-life forgetfulness*») [13] были модифицированы критерии Crook с введением возрастного лимита, требующего стандартизированного опросника памяти и использования результатов батареи тестов, основанных на возрастных нормах. В 1994 г. в концепции возраст-ассоциированного когнитивного снижения («*ageing-associated cognitive decline*») [14] была применена возрастная стандарти-

зация (с использованием когортного эффекта при подсчете) и предложен для оценки наряду с памятью широкий спектр и других когнитивных функций (внимание, концентрация, мышление, речь, зрительно-пространственные способности). Подобная предыдущей концепция возраст-зависимого когнитивного снижения («*age-related cognitive decline*») представлена в DSM-IV [9]. Характерным является объективное снижение когнитивных функций на фоне физиологических процессов старения и определяется как трудности в вспоминании имен, намеченных мероприятий (встреч) и/или решении проблем, не связанные со специфическими психическими нарушениями или неврологическими заболеваниями. Все эти ранние концепции рассматривают мягкие когнитивные изменения как ассоциированные с возрастом и присущие возрастным процессам. Альтернативно было предположено, что причиной мягких когнитивных изменений могут быть определенные заболевания, а когнитивные нарушения, в свою очередь, могут быть предвестниками этих заболеваний. Согласно данной теоретической предпосылке, Международная классификация болезней (МКБ-10) включила концепцию о мягком когнитивном нарушении (*mild cognitive disorder*), характеризующуюся нарушением памяти, обучения, сосредоточения внимания и часто сочетающимся с ментальной усталостью. Эти нарушения должны быть подтверждены формальными нейропсихологическими тестами и быть связанными с церебральными заболеваниями, повреждениями или физическими болезнями, приводящими к когнитивной дисфункции, исключая синдром деменции вследствие травматического повреждения мозга или постэнцефалитический синдром. Мягкое нейрокогнитивное нарушение («*mild neurocognitive disorder*») в DSM-IV концептуально является подобным диагнозом, который включает не только проблемы с памятью, но и изменения исполнительных функций, лингвистических и перцептуально-моторных способностей [10]. Представленные ранние проявления болезни, с одной стороны, и возраст-зависимые проблемы, с другой стороны, были включены в категорию когнитивного снижения (не достигающего уровня деменции) в Канадском Исследовании Здоровья и Старения [15]. Последнее включает множество нарушений от описанных расстройств памяти до алкогольного или наркотического злоупотребления,

психиатрических заболеваний, умственной отсталости и васкулярной патологии без критериев деменции. Когнитивное ослабление (не достигающее уровня деменции) является широкой и все еще плохо диагностируемой категорией, относящейся к пожилым индивидуумам с когнитивным снижением в нескольких когнитивных доменах, которое часто (но не обязательно) приводит к деменции [16, 10].

В то же время параллельно к этим качественным подходам были предложены две основные шкалы, которые позволяют дифференцировать людей с нормальной когнитивной сферой и деменцией. Шкала Общего Ухудшения (The Global Deterioration Scale) [17] и Шкала Тяжести Деменции (The Clinical Dementia Rating Score, CDR) [18] позволяют идентифицировать снижение памяти или другие изменения как предементный синдром. Синдром МСІ соответствует стадии 2 (физиологическое старение), 3 (мягкое ухудшение памяти) Шкалы Общего Ухудшения и 0,5 (CDR-0,5 – «сомнительная деменция», CDR-0 – норма, CDR-1-3 – деменция) Шкалы Тяжести Деменции.

Концепция МСІ (УКН) была предложена Pettersen R.C. и соавт. (Mayo Clinic group) с целью заполнения «щели» между нормальным и патологическим старением с развитием деменции, предположив наличие континуума между нормой и развитием дементных нарушений типа болезни Альцгеймера (БА) [3]. Была предложена схема оценки раннего (начального), но не нормального когнитивного снижения (не являющегося манифестацией нормального старения) с целью определения как патологического состояния, так и диагностической сущности [19]. По современным представлениям, синдром МСІ может быть значительным фактором риска развития деменции, в частности при БА. Оригинальные критерии (табл.) сфокусированы на наличии проблем с памятью и нарушения памяти характеризуют МСІ как стадию снижения памяти, отличающуюся от чисто возрастных изменений. Но в то же время активность других когнитивных доменов сохранена и ежедневная деятельность в целом не нарушена [20, 21]. В 1999 г. этим критериям было дано допол-

нительное объяснение: необходимо отсутствие нарушенных когнитивных функций в других доменах кроме памяти, снижение результатов тестов на память на 1,5 стандартных отклонения от возрастных нормативных оценок.

Главной проблемой предложенных критериев был фокус на дефиците памяти, что контрастировало с частым наличием дефицита других когнитивных функций среди пациентов старшего возраста с когнитивными жалобами. Принимая во внимание, что не все формы синдрома МСІ переходят в БА, представление об МСІ было пересмотрено. Были представлены общие модифицированные критерии синдрома МСІ с учетом нарушений не только памяти, но и других когнитивных функций [22]. Было также предложено выделить подтипы синдрома [21, 22]: амнестический, неамнестический, однодоменный и мультидоменный. Амнестический подтип, с нарушением только функции памяти, часто имеет прогрессирующее течение с последующим развитием БА. Мультидоменный подтип, с легким дефицитом во многих когнитивных доменах без обязательного дефицита памяти, может прогрессировать с последующим развитием БА или другой формы деменции. Неамнестического, с дефицитом в одном когнитивном домене, но не памяти, – может согласно вовлеченному домену прогрессировать в деменцию неальцгеймеровского типа.

Ряд авторов [23, 24] приходят к выводу, что «амнестический МСІ» и «мульти-доменный МСІ» фактически могут являться БА в пресимптоматической стадии. Таким образом, эти подтипы синдрома МСІ могут также рассматриваться как «МСІ альцгеймеровского типа» или «продромальная стадия БА». Были предложены диагностические критерии для «продромальной стадии БА», включающие жалобы на снижение памяти, прогрессирующее течение, нормальную или нерезко сниженную ежедневную активность, объективное нарушение памяти, подтвержденное тестированием и соответствующее амнестическому синдрому «гиппокампального типа» (слабое свободное воспроизведение несмотря на адекватное кодирование, ограниченный эффект подсказки на вспоми-

Таблица ИНИЦИАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА МСІ, R.Petersen, 1999

1. Жалобы на снижение памяти, по словам пациента и/или его ближайшего окружения (последнее предпочтительней).
2. Объективные свидетельства нарушения памяти для возраста и образования индивидуума.
3. Сохранность когнитивных функций в целом.
4. Нет существенных ограничений в повседневной жизни.
5. Деменция отсутствует.

нение или затруднение узнавания и т.д.), а также постоянные изменения памяти при последующих исследованиях, отсутствие синдрома деменции и исключение других нарушений, которые могут быть причиной синдрома МСІ. Для подтверждения диагноза необходимо адекватное экспериментально-психологическое тестирование, нейровизуализационное обследование и определение биомаркеров.

Рабочей Группой Европейского Консорциума по БА была обсуждена и разработана этиологически ориентированная диагностическая процедура МСІ [24]. Была предложена классификация для использования в клинической практике, корреспондирующая с субтипами, часто встречающимися в амбулаторной практике: когнитивные нарушения, связанные с нейродегенеративными заболеваниями (синдром МСІ, предшествующий БА, деменция телец Леви, фронто-темпоральная деменция, фокальная атрофия); когнитивные нарушения, связанные с васкулярным повреждением (синдром МСІ, предшествующий васкулярной или смешанной деменции); дисфорические или дистимические нарушения (тревожный или депрессивный синдром). Диагностическая процедура предполагает возможность идентификации пациентов с высоким фактором риска прогрессирования заболевания до стадии деменции при помощи дополнительного обследования (нейровизуализация, исследование цереброспинальной жидкости), необходимого для определения причины заболевания.

Распространенность МСІ широко варьирует у лиц старше 65 лет в зависимости от использованных критериев и обследованной популяции (общая когорта или когорта клиники памяти) [25]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что изменения, связанные с дальнейшим развитием состояния при МСІ, являются гетерогенным процессом и могут быть обратимыми [25-27]. В случаях с наличием амнестического субтипа синдрома МСІ с предполагаемой дегенеративной этиологией наиболее вероятным вариантом развития патологического процесса может быть БА. Скорость прогрессии в БА составляет 10-15% в год [28]. Было предложено несколько нейропсихологических маркеров конверсии в деменцию амнестической формы МСІ, включающих тесты для эпизодической памяти (вербальная и невербальная, свободное вспоминание, узнавание, немедленное и отсроченное), семантической памяти и визуально-пространственных

функций [29, 30]. Установлена связь между степенью гиппокампальной атрофии и конверсией амнестического субтипа МСІ в деменцию [31]. Современные нейропатологические исследования показали, что атрофия медиальной височной доли возникает при нормальном процессе старения мозга и явно предшествует начальному нейропсихологическому дефициту. В то же время, учитывая гетерогенность синдрома МСІ, нейровизуализационные исследования не всегда могут быть валидным инструментом раннего диагноза БА [32]. Некоторые исследователи также указывают на определенные метаболические нарушения и изменения регионального мозгового кровотока при синдроме МСІ.

В 2004 г. ADNI (North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) была высказана инициатива оценки роли МРТ (MRI), ФДГ-ПЭТ (19 F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET), цереброспинальной жидкости (CSF), визуализации β -амилоида ($A\beta$) и возможных других биомаркеров в прогнозе клинического течения когнитивных нарушений на додементной стадии [33]. Аналогичные исследования были инициированы также в Австралии, Японии и Европе. Была предложена теоретическая модель с определенным каскадом событий, приводящих к клиническому ухудшению при БА. Гипотетически последовательность событий инициируется отложениями $A\beta$ в мозгу и ассоциируется с патологическими процессами, приводящими к нейрональной дегенерации и, следовательно, когнитивному снижению [34].

Несколько важных исследований, имеющих отношение к указанной модели, были опубликованы в 2009 г. В частности, была изучена потенциальная роль и взаимоотношения отложений $A\beta$ (измерение проведено с помощью ^{11}C -PIB (Pittsburgh compound B) визуализацией), объема гиппокампа (данные МРТ) и изменений эпизодической памяти [35]. Эти исследования подтвердили, что отложение $A\beta$ является главным событием, за которым следует индуцированная β -амилоидом атрофия гиппокампа, ведущая к снижению эпизодической памяти. При этом было показано, что различные нейровизуализационные измерения могут иметь разную чувствительность к происходящим патологическим изменениям в зависимости от стадии заболевания [36].

Несколько исследовательских групп оценили роль биомаркеров цереброспинальной жидкости в прогнозе клинического прогресс-

сирования заболевания. Так, было сообщено, концентрация $A\beta_{42}$ и наличие е 4 аллеля в цереброспинальной жидкости обеспечивают дифференциацию начальной стадии БА от здорового контроля. А показатель отношения общего tau к $A\beta_{42}$ может прогнозировать прогрессию синдрома МСІ в БА [37]. В другом мультицентровом международном исследовании было показано, что при помощи определения уровня концентрации $A\beta_{42}$, общего tau и phospho-tau в цереброспинальной жидкости можно идентифицировать с высокой степенью точности перспективу развития БА у пациентов с синдромом МСІ [38].

В европейском мультицентровом исследовании DESCRIP (Development of Screening guidelines and Criteria for Pre-dementia AD) были изучены биомаркеры в цереброспинальной жидкости у лиц с нерезко выраженным синдромом МСІ. Был выделен паттерн отношения низкого $A\beta_{42}$ к общему tau в цереброспинальной жидкости, который может быть информативным показателем в прогнозе высокого риска развития БА у пациентов с начальными проявлениями снижения памяти [39]. Используя логистическую регрессионную модель, включающую содержание в цереброспинальной жидкости $A\beta_{42}$, общего tau, аполипопротеина е 4, это исследование также позволило подтвердить роль цереброспинальных маркеров в дальнейшем развитии различных субтипов МСІ.

Наконец, два последних больших международных исследования по расширенному изучению генома показали, что комбинация генетических маркеров может прогнозировать индивидуальную предрасположенность к БА, высказано также предположение, что генетический статус может также иметь значение в прогнозе клинического течения и исхода [40,41]. Были идентифицированы три новых генетических фактора риска БА (с поздним возникновением) в дополнение к аполипопротеину Е. Проведенные комбинированные исследования тысяч участников позволили прийти к выводу, что CLU (clusterin), PICALM (phosphatidylinositol-binding-clathrin-assembly protein) и CR1 (complement component, 3b/4b, receptor 1) вовлечены в клиренс $A\beta$ из мозга, что может иметь важное значение в патогенезе БА.

Таким образом, согласно результатам проведенных исследований, комбинация генетической предрасположенности, показателей нейровизуализационных исследований и биомаркеров цереброспинальной жидкости могут

способствовать прогнозу вероятного развития БА [33]. Эти маркеры могут иметь различную информативность в зависимости от стадии развития патологического процесса. В настоящее время этот подход наиболее применим к индивидуумам с синдромом МСІ. Безусловно, полученные данные о роли нейровизуализации и биомаркеров на стадии МСІ могут быть применены к лицам без клинических симптомов, что в свою очередь может быть использовано для решения вопроса о возможности (или необходимости) применения болезнь-модифицирующей терапии при появлении первых симптомов. Рост пропорции людей старшего возраста во многих популяциях определяет быстрый прогресс в исследованиях когнитивных нарушений с целью предупреждения или замедления процессов, приводящих к развитию деменции [33].

Концепция синдрома МСІ является чрезвычайно актуальной в рамках когнитивных нарушений при старении. Большое значение имеет возможность рассмотрения состояния пациентов с позиции вероятной конверсии в БА или другой тип деменции, а также ранняя диагностика и лечение указанных заболеваний. Важным представляется оценка различных состояний, ассоциированных со снижением памяти и других когнитивных функций, таких, например, как тревога и депрессия, побочные эффекты ряда медикаментов, алкогольная зависимость, гипотиреозидизм, гиповитаминоз, недостаток питания, нарушения сна и др. Диагностирование синдрома МСІ происходит на основании жалоб на нарушение памяти, снижение когнитивного функционирования по сравнению с прежними способностями (целесообразно повторять обследование с использованием специальной батареи когнитивных тестов через каждые 6 месяцев) и отсутствия выраженного влияния когнитивного дефицита на ежедневную активность. Следующим этапом является выделение субтипа МСІ (амнестический или неамнестический, одно- или мультидоменный) и определение характера этиопатогенетического субтипа (нейродегенеративное заболевание, васкулярное повреждение, дистимические нарушения) [28].

В настоящее время рассматривается возможность использования различных видов терапии синдрома МСІ. Полученные данные свидетельствуют, что васкулярные факторы риска поддаются более успешному лечению [10]. Большое внимание уделяется образу жизни, диете, физической активности [42].

Таким образом, в настоящее время синдром умеренных когнитивных нарушений рассматривается как промежуточное состояние между возрастными изменениями центральной нервной системы и клинической деменцией. Мягкое когнитивное снижение является высоким фактором риска развития болезни Альцгеймера или другой формы деменции. Раннее установление особенностей нарушения когнитивных функций у лиц старшего возраста позволяет своевременно применить болезнью-модифицирующую терапию и, следовательно, способствовать активному, продуктивному долголетию, улучшению качества жизни как больных, так и их окружения.

Список использованной литература

- Lochart B.P., Lestage P.J. Cognition enhancing or neuroprotective compounds for the treatment of cognitive disorders: why? when? which? // *Experimental Gerontology*. - 2003 - Vol. 38 - P. 119-128.
- Petersen R.C. Mild Cognitive Impairment: Transition from Aging to Alzheimer's Disease. In: *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics*. Ed. by Iqbal K., Sisodia S.S. & Winblad B. // John Wiley & Sons, Ltd. - 2001. - P.141-164.
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch. Neurol.* - 1999. - Vol. 56 - P. 303-308.
- Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. - М.: «Пулс», 2003. - 320 с.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте / Методическое пособие для врачей. - Москва: 2005. - 71 с.
- Бачинская Н.Ю. Синдром мягкого когнитивного снижения у лиц старшего возраста // *Журн. АМН України*. - 2004. - Т. 10, № 3. - С. 555-562.
- Безруков В.В., Бачинська Н.Ю., Холін В.О., Демченко О.В., Полетаева К.М., Шулькевич А.А. Синдром помірних когнітивних порушень при старінні / Методичні рекомендації. - К., 2007. - 32 с.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-Mental State» // *Journal of Psychiatric Research*. - 1975 - Vol. 12 - P. 189-198.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. - Washington, D.C., 1994. - 567 p.
- Michon A. The concept of mild cognitive impairment: relevance and limits in clinical practice // *Front. Neurol. Neurosci.* - 2009. - Vol. 24. - P. 12-19.
- Kral V.A. Senescent forgetfulness: benign and malignant // *J. Can. Med. Assoc.* - 1962. - 19. - P. 313-319.
- Crook T., Bartus R.T., Ferris S.H., Whitehouse P., Cohen G.D., Gershon S. Age-associated memory impairment proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Work Group // *Dev. Neuropsychol.* - 1986. - Vol. 2. - P. 261-276.
- Blackford R.C., La Rue A. Criteria for diagnosing age associated memory impairment: proposed improvements from the field // *Dev. Neuropsychol.* - 1989. - Vol. 5. - P. 295-306.
- Levy R. Aging-associated cognitive decline // *Int. Psychogeriatr.* - 1994. - Vol. 6 - P. 63-68.
- Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. et al. Standardization of the diagnosis of dementia in the Canadian Study of Health and Aging // *Neuroepidemiology*. - 1996. - Vol. 15. - P. 246-256.
- Tuokko H., Frerichs R.J., Gracham J.E. et al. Five year follow up of cognitive impairment with no dementia // *Arch. Neurol.* - 2003. - Vol. 60. - P. 577-582.
- Reisberg B., Ferris S.H., DeLeon M.J., Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia // *Am. J. Psychiatry*. - 1982. - Vol. 139. - P. 1136-1139.
- Hughes C.P., Berg L., Danziger W.L. et al. A new clinical scale for the staging of dementia // *Br. J. Psychiatry*. - 1982. - Vol. 140. - P. 566-572.
- Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *J. Int. Med.* - 2004. - Vol. 256. - P. 183-194.
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Kokmen E., Tangalos E.G. Ageing, memory, and mild cognitive impairment // *Int. Psychogeriatr.* - 1997. - Vol. 9. - P. 65-69.
- Petersen R.C., Doody R., Kurz A., Mohs R.C., Morris J.C., Rabins P.V., Ritchie K., Rossor M., Thal L., Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment // *Arch. Neurol.* - 2001. - Vol. 58, № 12. - P. 1985-1992.
- Petersen R.C. Mild Cognitive Impairment: An Overview // *CNS Spectr.* - 2008. - Vol. 13 (1). - P. 45-53.
- Dubois B., Albert M. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? // *Lancet Neurol.* - 2004. - Vol. 3. - P. 246-248.
- Portet E., Ousset P.J., Visser P.J. et al. The MCI Working Group of the European Consortium of Alzheimer's disease (EADC): MCI in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI working group of the EADC // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. - 2006. - Vol. 77. - P. 714-718.
- De Carli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, etiology and treatment // *Lancet Neurol.* - 2003. - Vol. 2. - P. 15-21.
- Ganguli M., Dodge H.H., Shen C., DeKosky S.T. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study // *Neurology*. - 2004. - Vol. 63, № 1. - P. 115-121.
- Ritchie K., Artero S., Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population based validation study // *Neurology*. - 2001. - Vol. 56. - P. 37-42.
- Petersen R.C. Mild cognitive impairment: current research and clinical implications // *Semin. Neurol.* - 2007. - Vol. 27. - P. 22-31.
- Chetelat G., Eustache F., Viader F. et al. FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment // *Neurocase*. - 2005. - Vol. 11. - P. 14-25.
- Artero S., Tiernay M.C., Touchon J., Ritchie K. Prediction of transition from mild cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study // *Acta. Psychiatr. Scand.* - 2003. - Vol. 107. - P. 390-393.
- Wolf H., Jelic V., Gertz H.J. et al. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment // *Acta. Neurol. Scand. Suppl.* - 2003. - Vol. 179. P. 52-76.
- Ibanez V., Deiber M.P. Functional imaging in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: is it pertinent? // *Front. Neurol. Neurosci.* - 2009. - Vol. 24. - P. 30-38.
- Petersen R.C. Alzheimer's disease: progress in prediction // *TheLancet.com/neurology*. - 2010. - Vol. 9. - P. 4-5.
- Jack C.R., Knopman D.S., Jagust W.J. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade // *Lancet Neurol.* - 2010. - Vol. 9. - P. 119-128.
- Mormino E.C., Kluth J.T., Madison C.M. et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects // *Brain*. - 2009. - Vol. 132. - P. 1310-1323.
- Jack C.J., Low W., Weigand S. et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Brain*. - 2009. - Vol. 132. - P. 1355-1365.
- Shaw L.M., Vanderstichele H., Knopik-Czaika et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects // *Ann. Neurol.* - 2009. - Vol. 65. - P. 403-413.
- Mattson N., Zetterberg H., Hansson O. et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment // *JAMA*. - 2009. - Vol. 302. - P. 385-393.
- Visser P.J., Verhey F., Knol D.L. et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study // *Lancet Neurol.* - 2009. - Vol. 8. - P. 619-627.
- Harold D., Abraham R., Hollingworth P. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease // *Nat. Genet.* - 2009. - Vol. 41. - P. 1088-1093.
- Lambert J.C., Heath S., Even G. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease // *Nat. Genet.* - 2009. - Vol. 41. - P. 1094-1099.
- Budson A.E., Solomon P.R. *Memory Loss. A practical guide for clinicians*. - 2011. - 303 p.

(Надійшло до редакції 12.11.2013)