

Доумеренное когнитивное снижение

Коберская Н.Н.^{1,3}, Остроумова Т.М.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ФГБУН Центр информационных технологий в проектировании РАН, Москва; ³Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 143003, Московская область, Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 7А; ³Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Ведение пациентов с когнитивными нарушениями — одна из наиболее актуальных и значимых проблем неврологии. Выявление когнитивных нарушений особенно важно на ранних (додементных) стадиях, когда при проведении соответствующих медицинских мероприятий прогрессирование когнитивного снижения может быть замедлено или приостановлено. В пожилом и старческом возрасте доумеренное когнитивное снижение (ДУКС) может быть предиктором развития клинически значимых когнитивных нарушений вплоть до деменции. В большинстве западных работ ДУКС ассоциируется с субъективным когнитивным снижением (СКС), но более правомерным было бы выделение среди ДУКС формы (стадии) легкого когнитивного снижения. Предполагается, что ДУКС необязательно является предвестником более тяжелых когнитивных нарушений — оно может быть проявлением возрастных изменений, эмоционально-аффективных расстройств, неврологических и соматических заболеваний, хотя их наличие существенно увеличивает риск возникновения умеренных и тяжелых когнитивных нарушений.

В обзоре приводятся современные представления о начальных формах когнитивного снижения, а также данные нейровизуализации у таких пациентов. Рассматривается влияние эмоционально-аффективных и сердечно-сосудистых факторов на развитие когнитивного дефицита.

Ключевые слова: доумеренное когнитивное снижение; субъективное когнитивное снижение; легкое когнитивное снижение; когнитивные функции.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская НН, Остроумова ТМ. Доумеренное когнитивное снижение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):92–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-92-97

Near-moderate cognitive decline

Koberskaya N.N.^{1,3}, Ostroumova T.M.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Center for Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences, Moscow; ³Russian Research and Clinical Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²7A, Marshal Biryuzov St., Odintsovo, Moscow Region 143003, Russia;

³16, First Leonov St., Moscow 129226, Russia

Management of patients with cognitive impairment is one of the most relevant and important problems of neurology. It is especially important to identify cognitive impairment at the early (pre-dementia) stages, when appropriate medical measures are implemented, the progression of cognitive decline can be slowed down or stopped. Near-moderate cognitive decline (NMCD) at elderly and senile ages may be a predictor for the development of clinically significant cognitive impairment up to dementia. In most Western works, NMCD is associated with subjective cognitive decline, but it would be more legitimate to distinguish a form (a stage) of mild cognitive decline among NMCDs. It is assumed that NMCD is not necessarily a precursor to more severe cognitive impairment — the former can be a manifestation of age-related changes, emotional-affective disorders, and neurological and somatic diseases, although their presence substantially increases the risk of moderate and severe cognitive impairment.

The review provides current ideas about the initial forms of cognitive decline, as well as neuroimaging data in these patients. It considers the influence of emotional-affective and cardiovascular factors on the development of cognitive deficit.

Keywords: near-moderate cognitive decline; subjective cognitive decline; mild cognitive decline; cognitive functions.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Koberskaya NN, Ostroumova TM. Near-moderate cognitive decline. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):92–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-92-97

Вопросы классификации и диагностики

Первоначально додементное когнитивное снижение обозначалось как «умеренные когнитивные нарушения» — УКН (англ. mild cognitive impairment) [1]. Последующее изучение позволило выделить стадию, предшествующую УКН, —

легкое когнитивное снижение (ЛКС) [1–6] — состояние, характеризующееся снижением когнитивных функций, которое находит отражение в жалобах пациента и проявляется клинически при выполнении чувствительных нейропсихологических тестов (показатели скрининговых шкал у таких

пациентов нормальные). На этой стадии когнитивное снижение значимо не затрудняет обычную профессиональную и социальную деятельность. Нами были предложены следующие критерии ЛКС [7]:

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

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

- отсутствие объективных нарушений или трудностей повседневного функционирования;

- выявление при расширенном нейропсихологическом исследовании легких изменений по ряду тестов, не выходящих за пределы различий более чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения), по сравнению с нормальными показателями.

В ряде зарубежных работ также выделяются группы пациентов с *доумеренным когнитивным снижением* — ДУКС (англ. *subtle cognitive decline*), у которых клинически значимое снижение показателей при нейропсихологическом исследовании не достигает уровня УКН [8–14]. В зарубежной литературе любое ДУКС принято обозначать как «субъективное когнитивное снижение» — СКС (англ. *subjective cognitive decline*) [8–14]. СКС диагностируется при наличии жалоб пациентов на ухудшение когнитивных функций и отсутствии объективных признаков когнитивного снижения — при обследовании показатели когнитивного тестирования не изменены. СКС было описано как возможный этап, предшествующий УКН и деменции [10, 14]. Для определения когнитивного снижения, не достигающего степени УКН, также используют термин «предумеренное когнитивное снижение» (англ. *premilde cognitive impairment*) [14, 15]. Критерием разделения УКН и СКС предлагается считать снижение показателей нейропсихологических тестов более чем на 1,5 сигмы по сравнению с нормальными возрастными, гендерными, образовательными характеристиками [2–4, 6, 14].

Наше представление о ДУКС отличается от западного. Мы показали, что ДУКС следует разделять на СКС, в случае которого при наличии жалоб пациентов на ухудшение памяти или других когнитивных функций нейропсихологическое исследование не выявляет отклонений от среднестатистической нормы, и ЛКС, характеризующееся небольшим (менее 1–1,5 сигмы) снижением нескольких показателей при расширенном нейропсихологическом исследовании [3–7]. Больные могут высказывать жалобы на повышенную забывчивость, снижение концентрации внимания, повышенную утомляемость при умственной работе, иногда на трудности подбора нужного слова при разговоре. Указанные жалобы представляют собой серьезную проблему для пациента и служит поводом для обращения к врачу. Пациенты при этом полностью сохраняют независимость в повседневной жизни. Субъективные и легкие когнитивные симптомы имеют гетерогенное происхождение и могут развиваться по различным направлениям: прогрессировать вплоть до деменции или оставаться стабильными либо колебаться. ДУКС может отражать индивидуальный процесс старения. Кроме того, ДУКС бывает вызвано другими факторами, такими как соматические или эмоционально-аф-

фективные расстройства. Оно может отражать характерологические черты пациентов, связанные с отрицательной самооценкой и тревожными нарушениями. Сложная гетерогенность затрудняет интерпретацию этих нарушений.

СКС было описано как возможный этап, предшествующий ЛКС, УКН и деменции. При изучении заболеваний, сопровождающихся развитием деменции, естественно возникает вопрос — какие симптомы являются начальными и как можно их выявить и оценить? В этой ситуации СКС рассматривается в континууме деменции. Шведскими исследователями разработан опросник SASC1-Q (Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire) для пациентов с СКС, позволяющий дифференцировать СКС от нормы [8]. Пациенты с СКС характеризовались относительно молодым возрастом, высоким образовательным уровнем, значительной представленностью депрессивных симптомов и наследственного анамнеза деменции. Примерно у 40% пациентов с СКС наблюдалось когнитивное снижение, из них у 25% развилась деменция более чем за $4 \pm 2,9$ года [8].

В повседневной жизни СКС, часто упоминаемое как «проблемы с памятью», широко распространено. Встречаемость «жалоб на нарушение памяти», по данным исследований, составляет 25–50% [8, 9], а различная методология оценки СКС является, вероятно, причиной большого разброса этого показателя. В крупном норвежском исследовании установлено, что почти у половины участников отмечались незначительные субъективные проблемы с памятью, увеличивающиеся с возрастом [9]. В португальском исследовании сравнивались жалобы на нарушение памяти у здоровых взрослых людей в зависимости от возраста. Обнаружено, что эти жалобы часто встречаются в разных возрастных группах, но имеют особенности: например, более пожилые люди предъявляют жалобы общего характера, а более молодые люди чаще отмечают забывчивость [10]. У лиц, обращающихся за помощью в клиники памяти (обычно это пациенты с СКС, УКН или дебютом деменции), распространенность СКС составляет от 18 до 55% [9–15].

Международной группой исследователей предложена концепция СКС [9]. Утверждается, что использование термина «субъективное когнитивное снижение» более уместно, так как он указывает на ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем. Акцентируется внимание именно на снижении различных когнитивных функций, а не памяти, так как первые проявления болезни Альцгеймера (БА) могут не ограничиваться только нарушениями памяти. Международная группа предлагает определять СКС как *ощущаемое пациентом снижение любой когнитивной функции по сравнению с исходным уровнем*. Признается, что СКС не связано с каким-либо конкретным заболеванием. Эта же рабочая группа подготовила *дополнительные критерии* — СКС-плюс для диагностики доклинического этапа БА, которые включают:

- субъективное снижение памяти (а не других когнитивных функций);
- развитие СКС в течение последних 5 лет;
- дебют СКС в возрасте ≥ 60 лет;
- субъективное ощущение проблемы, связанной с СКС;
- субъективное ощущение снижения производительности деятельности по сравнению с людьми того же возраста.

Дополнительные критерии:

- подтверждение когнитивного снижения информатором (родственником);
- наличие генотипа аполипопротеина E $\epsilon 4$;
- положительные результаты исследования на биомаркеры БА (что свидетельствует о доклиническом этапе БА).

Критериями исключения являются УКН и деменция, а также наличие психиатрических или неврологических заболеваний (кроме БА) либо злоупотребление психоактивными веществами, которые могут объяснить имеющиеся симптомы. Признаки депрессии или тревоги, которые не достигают пороговых значений, не считаются критериями исключения [9].

В принятых критериях СКС не указано, какие методы рекомендованы для оценки конкретных симптомов СКС, вероятно, это связано с тем, что множество различных методов (от отдельных вопросов до всеобъемлющих анкет) уже применяются в текущих исследованиях. В настоящее время не существует «золотого стандарта» для оценки СКС [10, 15]. В специализированных учреждениях (клиники памяти) у пациентов может диагностироваться СКС уже только потому, что они обратились за помощью по поводу когнитивных симптомов, хотя когнитивные нарушения не удалось подтвердить при нейропсихологическом тестировании [13]. У специалистов нет рекомендаций по использованию конкретных методов или вопросников для диагностики СКС. В 39% исследований субъективное ухудшение памяти определяли на основании положительного или отрицательного ответа пациента на один вопрос: «есть ли у вас проблемы с памятью?» (наиболее частый вариант). Ряд авторов критиковал этот метод за его неспецифичность [14].

Связь ДУКС с депрессивной и тревожной симптоматикой

Ассоциация между отрицательной оценкой собственного когнитивного статуса и пониженным настроением понятна. Депрессивное состояние приводит к негативному самовосприятию, что, в свою очередь, может усиливать общую тенденцию сообщать о различных проблемах. Связь между депрессивной симптоматикой, чувством тревоги и СКС подтверждается как в клинических, так и в популяционных исследованиях [16–24]. В нашей работе не обнаружено значимой связи между наличием легких и умеренных тревожно-депрессивных проявлений и когнитивным статусом пациентов с ЛКС [5]. То, что эмоциональные расстройства наиболее часто имелись у пациентов среднего возраста и лишь у 13% больных старше 75 лет, говорит о вторичности эмоциональных нарушений, естественной реакции тревоги на снижение когнитивного статуса. В пользу этого предположения свидетельствует доминирование женщин среди пациентов с эмоциональными нарушениями [5]. Проведенное нами сравнение подгрупп пациентов с СКС и легкими эмоционально-аффективными расстройствами и без таковых значимых различий в показателях когнитивных функций не обнаружило [6]. В крупном американском популяционном исследовании установлено, что эта ассоциация была сходной в разных возрастных группах у взрослых пациентов [18]. В датском исследовании выявлено, что у лиц моложе 65 лет с аффективным расстройством имелись более выраженные субъективные когнитивные симптомы, чем у пациентов других групп с нарушениями памяти (деменция,

УКН, группа здоровых без когнитивных нарушений) [25]. М.В. Paradise и соавт. [26] показали, что СКС чаще ассоциируется с психологическим расстройством, чем с сосудистыми факторами риска. В исследовании, проведенном в Осло, депрессивные симптомы обнаружены у 40% пациентов с нарушениями памяти [27]. Однако авторы не нашли связи между депрессивными симптомами и изменениями головного мозга альцгеймеровского типа (аномальная концентрация биомаркеров в цереброспинальной жидкости — ЦСЖ — и структурно-функциональные маркеры нейровизуализации головного мозга) ни у пациентов с СКС, ни у пациентов с УКН [27]. R. Buckley и соавт. [17] показали, что у здоровых добровольцев с высокими результатами когнитивных тестов по мере возникновения субъективных когнитивных симптомов проявлялись более выраженные депрессивные симптомы по сравнению с испытуемыми с более низкими баллами когнитивных тестов. Это было особенно характерно для лиц без изменения уровня бета-амилоида в ЦСЖ [17].

Несмотря на наличие связи между ДУКС и аффективными расстройствами, выявленной в ряде исследований, она не абсолютна и возможны разные причинно-следственные отношения между этими состояниями.

Нейровизуализационные изменения при ДУКС

При нейровизуализации у пациентов с деменцией определяются как анатомические, так и функциональные изменения: уменьшение объема структур головного мозга, важных для формирования памяти, таких как гиппокамп; аномальный метаболизм глюкозы в областях мозга, отвечающих за обеспечение функции памяти; нарушение активации этих зон головного мозга при выполнении когнитивных задач. Некоторые изменения головного мозга, связанные с деменцией, были обнаружены и при СКС. Доказательства морфологических, функциональных и метаболических изменений были получены как в клинических, так и в популяционных исследованиях. В частности, по данным некоторых авторов, СКС ассоциируется с уменьшением объема гиппокампа [28–31] и энторинальной коры [28]; атрофией коры головного мозга в других лобно-височных зонах [29]; поражением белого вещества головного мозга в височных отделах и подкорковых отделах теменно-затылочной области [32]; изменением метаболизма глюкозы в теменно-височных областях, особенно в медиальной области височной доли, включающей гиппокампальные и парагиппокампальные структуры, а также в области предклинья [30]; уменьшением активации преимущественно правого гиппокампа во время когнитивного теста на нагрузку эпизодической памяти [33]. Было обнаружено, что схемы активации головного мозга (сниженная активация коры в медиальной зоне левой височной доли, в зрительных буграх с двух сторон, задней поясной извилине и хвостом ядра) схожи у пациентов с СКС и УКН [34], а также у пациентов с СКС и БА [35]. Однако в австралийском исследовании не выявлено различий в объемах гиппокампа или миндалин у пациентов с СКС и здоровых лиц [36]. Португальские авторы не обнаружили связи между СКС и возрастными изменениями белого вещества головного мозга [37].

В кросс-секционном исследовании RUN DMC (Radboud University Nijmegen Diffusion tensor and Magnetic

resonance imaging Cohort) [38], включавшем 503 пациента с болезнью малых сосудов головного мозга, СКС было ассоциировано с наличием церебральных микрокровоизлияний в независимости от наличия очагового поражения белого вещества головного мозга и/или лакунарных инфарктов. Аналогичные результаты получены и у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и СКС [39]. При использовании диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии у пациентов с СКС по сравнению с лицами без СКС отмечено снижение микроструктурной целостности в кортико-спинальном тракте, верхнем и нижнем продольном пучке, гиппокампе, мозолистом теле [40], области медиальной височной доли [41].

Х. Li и соавт. [42] выявили ассоциацию СКС с уменьшением фракционной анизотропии (ФА) в колоне и валике мозолистого тела, лучистом венце, верхнем продольном пучке, при этом у лиц без СКС эти изменения отсутствовали. Однако статистически значимых различий при сравнении с пациентами с УКН получено не было. Противоположные результаты представлены в другой работе: у лиц с СКС значения ФА в области медиальной височной доли были статистически значимо выше, чем у пациентов с УКН и БА, но не отличались от таковых в группе контроля [43]. Наконец, у пациентов с СКС, в отличие от пациентов с БА, был более высокий общий церебральный кровоток (82 ± 24 против 70 ± 26 мл/100 г/мин; $p < 0,05$) [44].

Описанные различия в оценке структурных изменений при СКС могут быть связаны, по нашему мнению, с неодинаковыми критериями СКС, в том числе с расширенным толкованием этого состояния.

ДУКС и сердечно-сосудистые факторы риска

Поскольку СКС изучалось в основном у пациентов с БА, имеется лишь небольшое число публикаций о влиянии различных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска на развитие и прогрессирование ДУКС. Отмечается взаимосвязь СКС с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и инсультом [45, 46]. При этом риск развития СКС увеличивается при наличии двух и более хронических заболеваний [47]. В американском исследовании, проведенном методом телефонного опроса, у 220 221 участника в возрасте 45 лет и старше с СКС отмечалось большее количество сопутствующих заболеваний по сравнению с лицами без СКС [48]. Наибольшее число пациентов с СКС имели инсульт или заболевание сердца в анамнезе. Доля пациентов с СКС среди респондентов 45–64 лет была в 3,4 раза выше в группе лиц, перенесших инсульт и в 2,8 раза выше в группе

лиц с заболеваниями сердца. Доля пациентов с СКС среди респондентов 65 лет и старше также была в 2,1 раза выше среди лиц, перенесших инсульт, и в 1,8 раза выше среди лиц с заболеваниями сердца. При этом СКС у пациентов, перенесших инсульт, было статистически значимо связано с острыми лакунарными инфарктами в области базальных ганглиев [49]. В другой аналогичной работе (302 008 респондентов в возрасте 45 лет и старше) сравнивалось влияние различных факторов (курение, высокий уровень холестерина, наличие АГ и др.) на риск развития СКС и сердечно-сосудистых заболеваний [50]. Авторы выяснили, что на высокий популяционный риск СКС влияли только курение и малоподвижный образ жизни, а наличие АГ являлось фактором риска только у участников, страдающих СКС и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Курение также было независимо ассоциировано с СКС в Австралийском кросс-секционном когортном исследовании 45 and Up Study (45 532 участника, возраст 45 лет – 64 года, СКС у 12%) [26]. При этом наличие АГ увеличивает риск развития СКС у молодых лиц (18–39 лет) с низким уровнем образования в 4,1 раза [51]. В когортном исследовании 6327 участников в возрасте 50 лет и старше было выявлено, что лица с СКС, высоким уровнем артериального давления (АД) и наличием депрессии имели высокий риск развития когнитивных нарушений в дальнейшем [52]. В другой работе (280 участников с СКС, средний возраст $78,3 \pm 6,3$ года, 78,6% страдали АГ) риск прогрессирования СКС у пациентов с эпизодами снижения среднесуточного систолического АД < 100 мм рт. ст. возрастал в 11 раз [53].

Имеются данные о взаимосвязи различных показателей липидного спектра и СКС. В ранее упомянутом исследовании 45 and Up Study [26] была выявлена ассоциация между СКС и гиперхолестеринемией. В другой работе [54] высокий уровень липопротеинов высокой плотности был связан с прогрессированием СКС.

Заключение

В пожилом и старческом возрасте развитие ДУКС может быть предиктором появления клинически значимых когнитивных нарушений вплоть до деменции. В большинстве западных работ ДУКС приравнивается к СКС, но, на наш взгляд, среди ДУКС правомерно выделение формы (стадии) ЛКС. Предполагается, что ДУКС необязательно является предвестником более тяжелых когнитивных нарушений, оно может быть проявлением возрастных изменений, эмоционально-аффективных расстройств, неврологических и соматических заболеваний, хотя их наличие действительно значительно повышает риск развития умеренных и тяжелых когнитивных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте — диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2004;12(10):573–6. [Zakharov VV, Yakhno NN. Moderate cognitive impairment syndrome in the elderly—diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(10):573–6. (In Russ.)].
- Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(Прил. 1):4–12.
- Яхно НН, Захаров ВВ, Коберская НН и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. Неврологический журнал. 2017;22(4):198–204. [Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN, et al. «Intentional» (subjective and mild) cognitive disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2017;22(4):198–204. (In Russ.)].
- Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастного фактора на «до-умеренное» когнитивное снижение. Русский медицинский журнал. 2019;24(5):32–7. [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. Influence of age factor on «pre-moderate» cognitive decline. *Rossiiskii nevrologicheskii zhurnal*. 2019;24(5):32–7. (In Russ.)].
- Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сер-

- дечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. Неврологический журнал. 2018;23(6):309-15. [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. Influence of age, comorbid cardiovascular and emotional factors on mild cognitive decline in middle, elderly and senile age. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2018;23(6):309-15. (In Russ.)].
6. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. Неврологический журнал. 2018;23(4):184-90. [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. Influence of age, gender, comorbid, cardiovascular, and emotional factors on subjective cognitive decline. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2018;23(4):184-90. (In Russ.)].
7. Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврологический журнал. 2006;11(Прил. 1):57-63. [Lokshina AB, Zakharov VV. Mild to moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(Прил. 1):57-63. (In Russ.)].
8. Eckerström M, Skoogh J, Rolstad S, et al. Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q) – a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls. *Int Psychogeriatr*. 2013 Mar;25(3):420-30. doi: 10.1017/S1041610212001846. Epub 2012 Dec 4.
9. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
10. Mendonça MD, Alves L, Bugalho P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk?: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016 Mar;31(2):105-14.
11. Gifford KA, Liu D, Lu Z, et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimers Dement*. 2014 May;10(3):319-27. doi: 10.1016/j.jalz.2013.02.007. Epub 2013 Jul 16.
12. Kaup AR, Nettiksimmons J, LeBlanc ES, et al. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology*. 2015 Nov 24;85(21):1852-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002153. Epub 2015 Oct 28.
13. Neto AS, Nitrini R. Subjective cognitive decline of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010 Jan;6(1):11-24. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002.
14. Studart A Neto, Nitrini R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dement Neuropsychol*. 2016 Jul-Sep;10(3):170-177. doi: 10.1590/S1980-5764-2016DN1003002.
15. Koppara A, Wagner M, Lange C, et al. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015 May 2;1(2):194-205. doi: 10.1016/j.dadm.2015.02.005. eCollection 2015 Jun.
16. Lehrner J, Moser D, Klug S, et al. Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in patients attending a memory outpatient clinic. *Int Psychogeriatr*. 2014 Mar;26(3):463-73. doi: 10.1017/S1041610213002263. Epub 2013 Dec 5.
17. Buckley R, Saling MM, Ames D, et al. Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. *Int Psychogeriatr*. 2013 Aug;25(8):1307-15. doi: 10.1017/S1041610213000665. Epub 2013 May 22.
18. Rowell SF, Green JS, Teachman BA, Salthouse TA. Age does not matter: Memory complaints are related to negative affect throughout adulthood. *Aging Ment Health*. 2016 Dec;20(12):1255-1263. Epub 2015 Aug 25.
19. Bolla KI, Lindgren KN, Bonaccorsy C, Bleecker ML. Memory complaints in older adults. Fact or fiction? *Arch Neurol*. 1991 Jan;48(1):61-4.
20. Sachs-Ericsson N, Joiner T, Blazer DG. The influence of lifetime depression on self-reported memory and cognitive problems: results from the National Comorbidity Survey-Replication. *Aging Ment Health*. 2008 Mar;12(2):183-92. doi: 10.1080/13607860801951739.
21. Kessing LV. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 Nov;25(6):457-61. doi: 10.1097/YCO.0b013e328356c368.
22. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, et al. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jan 1;74(1):58-67. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3162.
23. Ballard C, Bannister C, Solis M, et al. The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *J Affect Disord*. 1996 Jan 22;36(3-4):135-44.
24. Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry*. 2002 Aug 1;52(3):243-52.
25. Salem LC, Vogel A, Ebstrup J, et al. Subjective cognitive complaints included in diagnostic evaluation of dementia helps accurate diagnosis in a mixed memory clinic cohort. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Dec;30(12):1177-85. doi: 10.1002/gps.4272. Epub 2015 Apr 17.
26. Paradise MB, Glozier NS, Naismith SL, et al. Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2011 Jul 1;11:108. doi: 10.1186/1471-244X-11-108.
27. Auning E, Selnes P, Grambaite R, et al. Neurobiological correlates of depressive symptoms in people with subjective and mild cognitive impairment. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Feb;131(2):139-47. doi: 10.1111/acps.12352. Epub 2014 Oct 25.
28. Jessen F, Feyen L, Freymann K, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging*. 2006 Dec;27(12):1751-6. Epub 2005 Nov 23.
29. Stewart R, Dufouil C, Godin O, et al. Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1601-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000310982.99438.54.
30. Scheef L, Spottke A, Daerr M, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13):1332-9. Epub 2012 Aug 22.
31. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):834-42.
32. Stenset V, Hofoss D, Berstad AE, et al. White matter lesion subtypes and cognitive deficits in patients with memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(5):424-31. doi: 10.1159/000165355. Epub 2008 Oct 23.
33. Erk S, Spottke A, Meisen A, et al. Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Aug;68(8):845-52. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.80.
34. Maestu F, Yubero R, Moratti S, et al. Brain activity patterns in stable and progressive mild cognitive impairment during working memory as evidenced by magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2011 Apr;28(2):202-9. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182121743.
35. Rodda J, Dannhauser T, Cutinha DJ, et al. Subjective cognitive impairment: functional MRI during a divided attention task. *Eur Psychiatry*. 2011 Oct;26(7):457-62. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.07.003. Epub 2010 Oct 8.
36. Jorm AF, Butterworth P, Anstey KJ, et al. Memory complaints in a community sample aged 60–64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychol Med*. 2004 Nov;34(8):1495-506.
37. Miranda B, Madureira S, Verdelho A, et al. Self-perceived memory impairment and cognitive performance in an elderly independent population with age-related white matter changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Aug;79(8):869-73. Epub 2007 Dec 12.
38. Van Norden AG, van Uden IW, de Laat KF, et al. Cerebral microbleeds are related to subjective cognitive failures: the RUN DMC study. *Neurobiol Aging*. 2013 Sep;34(9):2225-30. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.021. Epub 2013 Apr 24.
39. Uiterwijk R, Huijts M, Staats J, et al. Subjective Cognitive Failures in Patients With Hypertension Are Related to Cognitive Performance and Cerebral Microbleeds. *Hypertension*. 2014 Sep;64(3):653-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03621. Epub 2014 Jun 9.

40. Ohlhauser L, Parker A, Smart C, et al. White matter and its relationship with cognition in subjective cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018 Dec 14;11:28-35. doi: 10.1016/j.dadm.2018.10.008. eCollection 2019 Dec.
41. Selnes P, Aarsland D, Bjørnerud A, et al. Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(3):723-36. doi: 10.3233/JAD-2012-121603.
42. Li X, Tang ZC, Sun Y, et al. White matter degeneration in subjective cognitive decline: a diffusion tensor imaging study. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):54405-54414.
43. Kiuchi K, Kitamura S, Taoka T, et al. Gray and White Matter Changes in Subjective Cognitive Impairment, Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Voxel-Based Analysis Study. *PLoS One*. 2014 Aug 5;9(8):e104007. doi: 10.1371/journal.pone.0104007. eCollection 2014.
44. Leijenaara JF, van Maurik IS, Kuijter JPA, et al. Lower cerebral blood flow in subjects with Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and subjective cognitive decline using two-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Nov 2;9:76-83. doi: 10.1016/j.dadm.2017.10.001. eCollection 2017.
45. Blom K, Koek HL, Zwartbol MHT, et al. Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Medea study. *Neurobiol Aging*. 2019 Dec;84:33-40. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.011. Epub 2019 Jul 24.
46. Langballe EM, Tambs K, Saltvedt I, et al. The association between vascular factors and subjective memory impairment in older people: The HUNT Study. *Norsk Epidemiologi*. 2012;22(2):209-15.
47. Caracciolo B, Gatz M, Xu W, et al. Relation of multimorbidity to subjective and objective cognitive impairment: a population-based twin study. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(2):275-84. doi: 10.3233/JAD-122050.
48. Taylor CA, Boudin ED, Greenlund KJ, et al. Comorbid Chronic Conditions Among Older Adults with Subjective Cognitive Decline, United States, 2015–2017. *Innov Aging*. 2020 Jan 1;4(1):igz 045. doi: Innov Aging. 2020 Jan 1;4(1):igz045. doi: 10.1093/geroni/igz045. eCollection 2020.
49. Narasimhalu K, Wiryasaputra L, Sitoh YY, et al. Post-stroke subjective cognitive impairment is associated with acute lacunar infarcts in the basal ganglia. *Eur J Neurol*. 2013 Mar;20(3):547-51. doi: 10.1111/ene.12032. Epub 2012 Nov 22.
50. Adams ML, Grandpre J, Katz DL, et al. Cognitive Impairment and Cardiovascular Disease: A Comparison of Risk Factors, Disability, Quality of Life, and Access to Health Care. *Public Health Rep*. 2020 Jan;135(1):132-140. doi: 10.1177/0033354919893030.
51. Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, et al. Modifiable Risk Factors for Alzheimer Disease and Subjective Memory Impairment across Age Groups. *PLoS One*. 2014 Jun 4;9(6):e98630. doi: 10.1371/journal.pone.0098630. eCollection 2014.
52. Borda MG, Santacruz JM, Aarsland D, et al. Association of depressive symptoms and subjective memory complaints with the incidence of cognitive impairment in older adults with high blood pressure. *Eur Geriatr Med*. 2019 Jun;10(3):413-420. doi: 10.1007/s41999-019-00185-1.
53. Scuteri A, Tesaro M, Guglini L, et al. Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss. *Int J Cardiol*. 2013 Nov 20;169(5):371-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.09.009. Epub 2013 Oct 3.
54. De Leeuw FA, van der Flier WM, Tijms BM, et al. Specific Nutritional Biomarker Profiles in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline Are Associated With Clinical Progression: The NUDAD Project. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Jan 27. pii: S1525-8610(19)30869-2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.009. [Epub ahead of print]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.01.2020/27.02.2020/1.03.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 19-29-01112 МК. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research, Projects № 19-29-01112 МК. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Коверская Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X3>