

13. Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study / Morin C.M. [et al.] // *Sleep Med.* 2021. Vol. 87. P. 38-45. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.07.035.
14. Investigation of hs-TnI and sST-2 as Potential Predictors of Long-Term Cardiovascular Risk in Patients with Survived Hospitalization for COVID-19 Pneumonia / Fiedler L. [et al.] // *Biomedicines.* 2022. Vol. 10(11). 2889. DOI: 10.3390/biomedicines10112889.
15. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / Raman B. [et al.] // *Eur Heart J.* 2022. Vol. 43(11). P. 1157-1172. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031
16. Longitudinal Clinical Features of Post-COVID-19 Patients-Symptoms, Fatigue and Physical Function at 3- and 6-Month Follow-Up / Steinmetz A. [et al.] // *J Clin Med.* 2023. Vol. 12(12). 3966. DOI: 10.3390/jcm12123966.
17. Longitudinal course and predictors of health-related quality of life, mental health, and fatigue, in non-hospitalized individuals with or without post COVID-19 syndrome / Kirchberger L. [et al.] // *Health and Quality of Life Outcomes.* 2023. Preprint. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3221088/v1.
18. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Xie Y. [et al.] // *Nat Med.* 2022. Vol. 28(3). P. 583-590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
19. Long-Term Impacts of COVID-19 Pneumonia on Quality of Life: A Single Institutional Pilot Study / Deesomchok A. [et al.] // *Healthcare (Basel).* 2023. Vol. 11(13). 1963. DOI: 10.3390/healthcare11131963.
20. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review / Stefanou M.I. [et al.] // *Ther Adv Chronic Dis.* 2022. Vol. 13. 20406223221076890. DOI: 10.1177/20406223221076890.
21. Post COVID Rehabilitation Study and Research (PoCoRe)-Study Design, Characteristics and Evaluation Tools / Steinmetz A. [et al.] // *J Clin Med.* 2023. Vol. 12(2). 624. DOI: 10.3390/jcm12020624.
22. Quality of Life and Mental Health Status in Recovered COVID-19 Subjects at Two Years after Infection in Taizhou, China: A Longitudinal Cohort Study / Pan J. [et al.] // *Brain Sci.* 2022. Vol. 12(7). 939. DOI: 10.3390/brainsci12070939.
23. Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review / Sylvester S.V. [et al.] // *Curr Med Res Opin.* 2022. Vol. 38(8). P. 1391-1399. DOI: 10.1080/03007995.2022.2081454
24. Sex-differences in the longitudinal recovery of neuromuscular function in COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome survivors / Lulic-Kurylo T. [et al.] // *Front Med (Lausanne).* 2023. Vol. 10. 1185479. DOI: 10.3389/fmed.2023.1185479
25. Two-Year Health Outcomes in Hospitalized COVID-19 Survivors in China / Yang X. [et al.] // *JAMA Netw Open.* 2022. Vol. 5(9). e2231790. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31790.
26. Two-year physical, mental and cognitive outcomes among intensive care unit survivors treated for COVID-19 / Heesakkers H. [et al.] // *Intensive Care Med.* 2023. Vol. 49(5). P. 597-599. DOI: 10.1007/s00134-023-07038-3.

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.21

УДК 616.89-008.464

А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева, А.М. Стручков, Т.Е. Попова БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ): РЕАЛИИ И ОЖИДАНИЯ

Цель исследования - оценить уровень диагностики болезни Альцгеймера (БА) и спрогнозировать вероятное количество пациентов в Республике Саха (Якутия). Для оценки количества пациентов с БА проанализированы отчеты врачей-неврологов РС(Я) и официальные данные по заболеванию, предоставленные Якутским республиканским медицинским информационно-аналитическим центром. Нами выявлено, что в Республике Саха (Якутия) дефицит диагностики БА составляет 99%. Наибольшая численность пациентов с БА прогнозируется в промышленных районах республики (Нерюнгринском, Мирнинском и Алданском), наименьшая - в арктических и северных районах. Определенное нами прогнозируемое количество пациентов в г. Якутске и районах республики может выступать ориентиром при скрининге пациентов на когнитивные нарушения.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, память.

The aim of the research: to assess the level of diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and predict a probable number of patients in the Republic of Sakha (Yakutia). For estimating the number of patients with AD, reports from neurologists of the Republic of Sakha (Yakutia) and official data on the disease provided by the Yakut Republican Medical Information and Analytical Center were analyzed. We found that in the Republic of Sakha (Yakutia) the shortage of asthma diagnostics is 99%. The largest number of patients with asthma is predicted in the industrial regions of the republic (Neryungri, Mirninsky and Aldansky), the smallest - in the Arctic and northern regions. The predicted number of patients determined by us in the city of Yakutsk and the districts of the Republic can serve as a guideline when screening patients for cognitive impairment.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, cognitive impairment, mind.

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся ухудшением когнитивных функций, в первую очередь потерей памяти на недавние события [9]. БА не только является ведущей причиной деменции, но

и приводит к значительной смертности населения. Согласно «Фактам и цифрам о болезни Альцгеймера» за 2023 г., число смертей от БА в США с 2000 до 2019 г. увеличилось на 145,2% и болезнь стала шестой по величине причиной смерти среди пожилых людей в стране [8].

В основе БА лежит более раннее внеклеточное накопление бета-амилоида и более позднее внутриклеточное накопление тау-протеина, причем амилоидные бляшки нарушают межнейронную связь в синапсах, а внутриклеточный тау-протеин блокирует транспорт питательных веществ для нормального функционирования нейрона [3, 11, 21].

По мнению ведущих ученых-неврологов, в России имеет место крайне низкая выявляемость болезни Альцгеймера: официально зарегистрировано только 9 тыс. пациентов, в то время как ожидаемое количество пациентов около 1,2 млн чел. [1, 4, 6]. Болезнь является преимущественно только на стадии тяжелой деменции [2].

Возраст является одним из ключевых факторов риска заболевания. В США 5,3% людей в возрасте 65–74 лет, 13,8% в возрасте 75–84 и 34,6% людей старше 85 лет имеют деменцию вследствие БА [17]. Что касается БА с ранним началом, то, по данным крупного мета-анализа, распространенность БА среди лиц 35–64 лет составляет 41,1

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент Медицинского института Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, tappakhov@gmail.com; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ; **СТРУЧКОВ Артур Магнусович** – студент МИ СВФУ; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора ЯНЦ КМП.

на 100 000 населения, причем намного выше в Европе, чем в США (54,1 против 31,8 на 100 000). В возрастной группе 35–39 лет, 40–44 и 45–49 лет распространенность составляет только 0,1 на 100 000 чел, тогда как в группах 50–54; 55–59 и 60–64 года – увеличивается и равняется 1,5; 6,9 и 24,8 на 100 000 чел. соответственно [14].

Вероятно, имеет значение в развитии БА и этническая принадлежность. Так, исследование с 10 342 участниками из США показало, что 18,6% афроамериканцев, 14,0% латиноамериканцев и 10% европеоидных американцев страдали БА [17]. По данным другого исследования, наименьшая распространенность деменции выявляется у японских американцев – 6,3% среди лиц 65 лет и старше [15]. Практически аналогичные данные были получены в ходе 10-летнего наблюдения за 2034 людьми в самой Японии: доля пациентов с деменцией при БА среди лиц 65 лет и старше составила 7,2% [24]. По данным мета-анализа, высокая распространенность БА наблюдается в Китае. Так, среди лиц 65–69 лет БА встречается в 12,7%, а среди лиц 95–99 лет – в 48,2% [13].

Республика Саха (Якутия) – крупнейший субъект на Северо-Востоке Российской Федерации, площадь составляет 3102,2 тыс. км². В 1990 г. население республики составляло 1 111 480 чел., в последующие годы наблюдалась его убыль с минимальной численностью в 2003 г. – 948 636 чел. С 2004 г. отмечается небольшой ежегодный прирост населения и в начале 2023 г. число жителей республики составило 997 565 чел., из них 48,3% – мужчины и 51,7% – женщины. Якутия отличается уникальным многонациональным составом: больше половины населения (55,3%) составляют якуты, 32,6% – русские, оставшуюся долю (12,1%) образуют эвенки, эвены, киргизы, украинцы и другие национальности. Что касается возрастной структуры, то за последние 20 лет доля пожилых лиц (60 лет и старше) увеличилась в 1,86 раза (с 8,3 до 15,5%) (рис. 1) [7].

Цель исследования – оценить уровень диагностики болезни Альцгеймера и спрогнозировать вероятное количество пациентов в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на базе кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова и лаборатории нейродегенеративных заболеваний Якутско-

го научного центра комплексных медицинских проблем. Для оценки количества пациентов с БА проанализированы отчеты врачей-неврологов РС(Я) за 2022 г. и официальные данные по заболеванию, предоставленные Якутским республиканским медицинским информационно-аналитическим центром (ЯРМИАЦ). Для прогнозирования количества пациентов в г. Якутске и районах РС(Я) на каждую возрастную группу населения рассчитаны максимальные и минимальные доли лиц, которые потенциально могут страдать БА. Возрастные группы населения сформированы из открытых данных Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) [7]. Исходя из различных эпидемиологических исследований [13, 15, 17], определены три сценария прогноза: «китайский», «японский» и «американский».

Результаты исследования. По официальным данным ЯРМИАЦ за 2022 год, в РС(Я) зарегистрировано 45 пациентов с диагнозом БА, из которых 36 (80%) чел. проживают в г. Якутске, остальные в центральных районах и в Вилюйской группе районов. В арктических районах зарегистрирован только 1 пациент в Абыйском районе.

Результаты анализа отчетов врачей-неврологов кардинально отличаются от данных ЯРМИАЦ. Так, соглас-

но отчетам неврологов за 2022 г., на диспансерном учете с диагнозом БА состоят только 7 чел.: 3 пациента в г. Якутске, 2 в Таттинском районе и по 1 пациенту в Верхневилуйском и Нюрбинском районах.

Прогноз числа пациентов с БА среди лиц 65 лет и старше в г. Якутске и районах Республики Саха (Якутия) представлен в табл. 1.

Исходя из табл. 1, минимальное количество пациентов с БА в РС(Я) должно составлять 4 166,4 чел. и наблюдаться при «китайском» сценарии, а максимальное – 8 428,5 чел. – при «американском» сценарии. Наибольшее количество пациентов прогнозируется в промышленных районах республики: Нерюнгринском (302,0–671,1 чел.), Мирнинском (196,2–429,6 чел.) и Алданском (173,3–365,9 чел.). В центральных (Хангаласский, Намский, Горный) и заречных районах (Усть-Алданский, Чурапчинский, Таттинский, Амгинский, Усть-Майский) прогнозируемое количество пациентов с БА колеблется от 45,8 до 249,9 чел., в Вилюйской группе районов (Вилюйский, Верхневилуйский, Нюрбинский, Сунтарский) – от 74,5 до 167,6 чел. Наименьшее количество пациентов с БА прогнозируется в арктических и северных районах, в особенности в Эвено-Бытантайском (6,9–11,1 чел.) и Анабарском (4,8–10,5 чел.) (рис. 2).

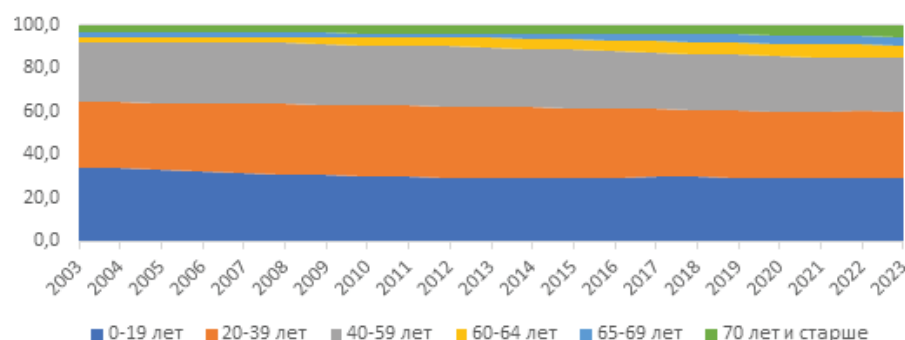


Рис. 1. Возрастная структура населения Республики Саха (Якутия) с 2003 по 2023 г.

Таблица 1

Прогнозируемая численность пациентов с болезнью Альцгеймера в Республике Саха (Якутия) среди лиц 65 лет и старше

	Сценарий		
	«китайский»	«японский»	«американский»
Население РС(Я), чел.	992 115		
Население РС(Я) в возрасте 65 лет и старше, чел. (%)	94 470 (9,52%)		
Прогнозируемое количество пациентов в РС(Я), чел.	4 166,4	5 951,6	8 428,5
Прогнозируемое количество пациентов в г. Якутске, чел.	1 499,4	1 947,1	2 908

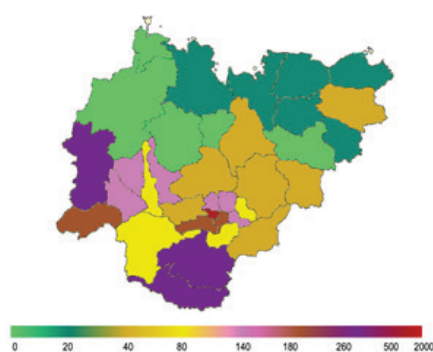


Рис. 2. Карта прогнозируемого количества пациентов с болезнью Альцгеймера в г. Якутске и районах Республики Саха (Якутия), чел.

Обсуждение. По результатам нашего исследования следует, что имеет место чрезвычайно высокий уровень гиподиагностики БА в Республике Саха (Якутия). Дефицит диагностики составляет 99%! Причиной низкой диагностики в РС(Я), по нашему мнению, могут выступать:

- 1) несвоевременное обращение за медицинской помощью на ранних стадиях БА;
- 2) недостаточная осведомленность врачей первичного звена о ранних проявлениях БА;
- 3) неправильное понимание деменции только как полной функциональной зависимости от окружающих (по факту, тяжелая степень деменции);
- 4) отсутствие маршрутизации пациентов с БА;
- 5) отсутствие доступных в клинической практике высокочувствительных биомаркеров.

Население Республики Саха (Якутия) неоднородно по возрастным группам, что, безусловно, влияет на количество пациентов с болезнью Альцгеймера в разных районах. Так, в 2022 г. в республике доля населения в возрасте

60 лет и старше составила 15,5% (среди женщин 18,4, среди мужчин 12,4%). В шести северных районах доля лиц данного возраста меньше 10% (Оленекский 6,8%, Анабарский 6,8, Эвено-Бытантайский 7,4, Булунский 8,7, Жиганский 9,0, Момский 9,3%). В трех же районах наблюдается наибольшая доля лиц в возрасте 60 лет и старше (> 20%): Верхнеколымский 20,3%, Таттинский 20,6, Усть-Майский 20,8%. Доля женщин пожилого возраста была выше доли мужчин соответствующей группы в среднем на 6,0%, наибольшая разница выявлена в Алданском (на 8,6%) и Хангаласском (на 8,0%) районах, наименьшая разница – в Анабарском районе (на 0,5%).

Деменция при болезни Альцгеймера не развивается остро и на своем становлении преодолевает этап умеренных когнитивных нарушений (УКН). По данным систематического обзора, коэффициент конверсии БА при УКН колеблется от 10,6% до 37,8% в течение 5 лет [20]. Важность выявления УКН диктуется тем, что на этой стадии когнитивных нарушений у 53,4% может быть улучшение познавательных функций, хотя для амнестического типа УКН доля пациентов с улучшением составляет только 6,3% [16]. УКН выявляются у 6,7% населения в возрасте 60-64 лет, эта цифра увеличивается и в группе 80-84 года достигает 14,8% [18]. В табл. 2 представлена характеристика пациентов с разной степенью когнитивного снижения при БА [8].

Из числа выявленных генов наибольшее влияние на развитие БА оказывает ген *APOE4*. Белок *APOE4* участвует в транспорте холестерина. Наибольший риск наблюдается у пациентов с генотипом $\epsilon 4/\epsilon 4$ (выше в 8-12 раз), тогда как генотип $\epsilon 2/\epsilon 2$ ассоциирован со снижением риска, а генотип

$\epsilon 3/\epsilon 3$ оказывает нейтральное влияние [10]. По данным крупного мета-анализа, в который были включены исследования 1985-2010 гг., распределение гетеро- и гомозиготного носительства $\epsilon 4$ гена *APOE4* у пациентов с БА отличается в зависимости от географического расположения. Наименьшая распространенность носительства выявлена в странах Азии (гетерозиготы $\epsilon 4$ – 41,9%, гомозиготы $\epsilon 4/\epsilon 4$ – 7,7%) и Южной Европы (гетерозиготы $\epsilon 4$ – 40,5%, гомозиготы $\epsilon 4/\epsilon 4$ – 4,6%); напротив, в Северной Европе пациентов с носительством было наибольшее количество (гетерозиготы $\epsilon 4$ – 61,3%, гомозиготы $\epsilon 4/\epsilon 4$ – 14,1%) [19].

Несмотря на наследственную отягощенность, в развитии БА играют роль модифицируемые факторы риска. В исследовании с участием более 22 000 чел. было показано, что когнитивные способности людей в возрасте 40-79 лет без факторов риска развития деменции аналогичны когнитивным способностям людей на 10-20 лет моложе, но с наличием факторов риска [22]. Установлено, что высокий уровень образования снижает относительный шанс развития БА (ОШ = 0,64, ДИ = 0,56-0,74), а также отсрочивает время развития когнитивных нарушений (ОШ = 0,76, ДИ = 0,67-0,85) [12]. Это объясняется более высоким уровнем когнитивного резерва у людей, чей труд связан с непрерывным образованием и интеллектуальной деятельностью [5].

Одним из протективных эффектов у коренного населения Республики Саха (Якутия) может выступать билингвизм. В Китае влияние билингвизма на БА изучалось у монолингвов кантонского и мандаринского языков, а также у билингвов. Ученые установили, что билингвы имеют более позднее начало БА (70,93 года против 63,9 и 63,4 года) и исходно высокий уровень MMSE

Таблица 2

Характеристика когнитивного снижения при болезни Альцгеймера

УКН в рамках болезни Альцгеймера	Имеются биомаркеры болезни Альцгеймера и малозаметные проблемы с памятью, речью и мышлением. Эти нарушения заметны для пациента, членов семьи, друзей, но не для окружающих и не мешают выполнять повседневную активность
Легкая степень деменции	Люди способны функционировать независимо во многих областях, но требуется помощь в некоторых видах деятельности (в особенности, в управлении финансами и оплате счетов). Пациенты еще могут самостоятельно водить машину, работать и заниматься любимым делом.
Умеренная степень деменции	Люди испытывают еще большие проблемы с памятью, речью, могут быть эпизоды дезориентации, сложно выполнять многоэтапные задачи (купание, одевание). Временами может быть недержание мочи, могут начаться изменения личности и поведения, включая подозрительность и ажитацию. Могут быть проблемы с узнаванием близких.
Тяжелая степень деменции	Пациенты практически полностью утрачивают способность к общению, требуют круглосуточного наблюдения, чаще прикованы к постели. Возможны такие осложнения, как тромбозы, кожные инфекции, сепсис, дисфагия, аспирационная пневмония

(16,43 балла против 12,25 и 15,75 балла) [23].

Заключение. Таким образом, БА является одной из ведущих медико-социальных проблем современного мира. На данном этапе в Республике Саха (Якутия) требуется улучшение диагностики заболевания для своевременного начала симптоматической терапии. Определенное нами прогнозируемое количество пациентов в г. Якутске и районах республики может выступать ориентиром при скрининге пациентов на когнитивные нарушения.

Работа выполнена без финансовой поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать

Литература

1. Васенина Е.Е., Левин О.С. Особенности клинической картины и лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2015. – № 115 (Спец. вып. 6). – С. 17-25.
2. Vasenina E.E., Levin O.S. Features of the clinical picture and treatment of moderate and severe Alzheimer's disease // S.S. Korsako Journal of Neurology and Psychiatry. – 2015. – Vol. 115 (Special Issue 6). – P. 17-25. DOI:10.17116/jnev-ro20151156217-25
3. Гаврилова С.И. Предemenтная стадия болезни Альцгеймера: современные подходы к диагностике и фармакотерапии // Доктор.ру. – 2017. – № 8(137). – С. 44-49. Gavrilova S.I. Pre-demential stage of Alzheimer's disease: modern approaches to diagnosis and pharmacotherapy // Doctor.ru. – 2017. – Vol. 8(137). – P. 44-49.
4. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера/ Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2019. – №1(65). – С. 230-236. The glymphatic system of the brain and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu., [et al.] // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2019. – Vol. 1(65). – P. 230-236
5. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – №11. – С. 52-60. Koberskaya N.N. Alzheimer's disease // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2019. Vol. 11. P. 52-60. DOI:10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60.
6. Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера // Медицинский совет. 2015. №5. С. 28-33.
7. Parfenov V.A. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease // Medical Council. 2015. Vol. 5. P. 28-33.
8. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия). <https://14.rosstat.gov.ru/> [дата обращения: 11.10.2023] Federal State Statistics Service for the Republic of Sakha (Yakutia).
9. 2023 Alzheimer's disease facts and figures // Alzheimer's Dement. – 2023. – Vol. 19(4). P. 1598-1695. DOI:10.1002/alz.13016
10. Abeyasinghe A., Deshapriya R., Udawatte C. Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. Life Sci. 2020; 256:117996. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117996
11. Eratne D., Loi S.M., Farrand S., [et al.] Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. Australas Psychiatry. 2018; 26(4): 347-357. DOI:10.1177/1039856218762308
12. Hanseeuw B.J., Betensky R.A., Jacobs H.I.L., [et al.] Association of Amyloid and Tau With Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study. // JAMA Neurol. 2019; 76(8): 915-924. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.1424
13. Andrews S.J., Fulton-Howard B., O'Reilly P. [et al.] Causal Associations Between Modifiable Risk Factors and the Alzheimer's Phenome. Ann Neurol. 2021; 89(1): 54-65. DOI:10.1002/ana.25918
14. Chan K.Y., Wu J.J., Liu L., [et al.] Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: A systematic review and analysis. Lancet. 2013; 381(9882): 2016-2023. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60221-4
15. Hendriks S., Peetoom K, Bakker C, [et al.] Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2021; 78(9): 1080-1090. DOI:10.1001/jamaneurol.2021.2161
16. Mehta K.M., Yeo G.W. Systematic review of dementia prevalence and incidence in United States race/ethnic populations. Alzheimers Dement. 2017; 13(1): 72-83. DOI:10.1016/j.jalz.2016.06.2360
17. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, et al. Outcomes of Mild Cognitive Impairment by Definition. Arch Neurol. 2011; 68(6): 761-767. DOI:10.1001/archneurol.2011.101
18. Rajan K.B., Weuve J., Barnes L.L., [et al.] Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). Alzheimer's Dement. 2021; 17(12): 1966-1975. DOI:10.1002/alz.12362
19. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J., [et al.] Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. Neurology. 2018; 90(3): 126-135. DOI:10.1212/WNL.0000000000004826
20. Ward A., Crean S., Mercaldi C.J., [et al.] Prevalence of Apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/e4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2012; 38(1): 1-17. DOI:10.1159/000334607
21. Ward A., Tardiff S., Dye C., [et al.] Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. // Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2013; 3(1): 320-332. DOI:10.1159/000354370
22. Xie L., Kang H., Xu Q., et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science. 2013; 342(6156): 373-377. DOI:10.1126/science.1241224
23. LaPlume A.A., McKetton L., Levine B., [et al.] The adverse effect of modifiable dementia risk factors on cognition amplifies across the adult lifespan. Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit. 2022; 14(1): 1-8. DOI:10.1002/dad2.12337
24. Zheng Y., Wu Q., Su F., [et al.] The protective effect of Cantonese. Mandarin bilingualism on the onset of Alzheimer disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018; 45(3-4): 210-219. DOI:10.1159/000488485
25. Ohara T., Hata J., Yoshida D., [et al.] Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. Neurology. 2017; 88(20): 1925-1932. DOI:10.1212/WNL.0000000000003932